

Universitat de Lleida

Grau en Fisioteràpia

**EFFECTE DEL PIC D'ESTRADIOL PREVI A L'OVULACIÓ EN L'EQUILIBRI DINÀMIC I
EL CONTROL NEUROMUSCULAR EN DONES ADULTES JOVES:**

ESTUDI DE COHORTS.

PROJECTE D'INVESTIGACIÓ

Realitzat per:

Abel Balcells Vilanova

Facultat d'Infermeria i Fisioteràpia

Tutor acadèmic: Patrick Pons Camps

Treball Final de Grau

Curs acadèmic 2016-2017

26 de maig del 2017

ÍNDEX

1.	INTRODUCCIÓ.....	9
1.1	APARELL REPRODUCTOR FEMENÍ.....	9
1.2	CICLE MENSTRUAL.....	11
1.3	ANTICONCEPTIUS ORALS.....	15
1.4	ESTRÒGENS.....	16
1.4.1	Receptors d'estrògens.....	18
1.4.1.1	<i>Receptors nuclears genòmics d'estrògens</i>	18
1.4.1.2	<i>Receptors d'estrògens no genòmics</i>	19
1.4.2	Teixit connectiu i receptors d'estrògens.....	19
1.5	CONTROL POSTURAL.....	20
1.5.1	L'equilibri.....	21
2.	JUSTIFICACIÓ.....	22
3.	HIPÓTESI.....	24
4.	OBJECTIUS.....	24
4.1	Objectiu general.....	24
4.2	Objectius específics.....	24
5.	METODOLOGIA.....	25
5.1	Disseny de l'estudi.....	25
5.2	Subjectes de l'estudi.....	27
5.3	Variables de l'estudi.....	30
5.4	Recollida de dades.....	34
5.5	Generalització i aplicabilitat.....	35
5.6	Anàlisi estadístic.....	37
5.7	Pla d'intervenció.....	38
6.	CALENDARI.....	43
7.	LIMITACIONS I POSSIBLES BIAIXOS.....	45
8.	PROBLEMES ETICS.....	46
9.	ORGANITZACIÓ.....	47
10.	PRESSUPOST.....	49
11.	BIBLIOGRAFIA.....	52

LLISTA FIGURES

Figura 1. Desenvolupament fol·licular.....	10
Figura 2. Concentracions de les hormones sexuals durant el cicle menstrual	12
Figura 3. Gràfica de la relació “concentració d’estrògens en l’orina – edat”.	15
Figura 4. (a) Concentració hormonal sense presa d’anticonceptius (b) Concentració hormonal amb presa d’anticonceptius.	16
Figura 5. Formació d’E2 als ovaris.	17
Figura 6. Disseny d’estudi.....	27
Figura 7. Les 8 direccions que formen el SEBT.	32
Figura 8. SEBT en tres direccions	33
Figura 9. Fases de l’estudi.....	43
Figura 10. Diagrama de temporització del projecte.....	45
Figura 11. Càlcul de la mostra.	60

LLISTA TAULES

Taula 1. Resum de les fases del cicle menstrual.....	14
Taula 2. Variables d'estudi.....	31
Taula 3. Pressupost recursos humans.	50
Taula 4. Pressupost recursos materials.	51
Taula 5. Pressupost total.	51

LLISTAT D'ACRÒNIMS

AATM Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica

ACO Anticonceptiu oral

ANT Anterior

BF Bíceps femoral

CEIC Comitè Ètic d'Investigació Clínica

CSIC Consell Superior d'Investigacions Científiques

E1 Estrona

E2 Estradiol

E3 Estriol

ELISA Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

EM Esclerosi múltiple

EMGs Electromiografia superficial

ER α Receptors d'estrògens α

ER β Receptor d'estrògens β

FSH Folicul·loestimulant

GnRH Gonadoliberina o hormona alliberadora de gonadotropines

GP α Receptor d'estrògens acoblat a proteïna G

HUAV Hospital Universitari Arnau de Vilanova

IMC Índex de massa corporal

IRB Institut de Recerca Biomèdica

LCA Lligament creuat anterior

LH Hormona luteïnitzant

P4 Progesterona

PL Posterolateral

PLL Peroneu llarg

PM Posteromedial

SEBT Star Excursion Balance Test

SENIAM Surface EMG for Non-Invasive Assessment of Muscles

SHBG Sex-Hormone Binding Globulin

SNC Sistema nerviós central

SPSS Statistical Package for Social Sciences Software

TA Tibial anterior

VM Vast medial del quàdriceps

RESUM

Pregunta d'investigació: Les dones adultes joves veuen disminuït el seu equilibri i experimenten canvis en el control neuromuscular per mantenir aquest, durant el pic d'estradiol (E2) preovulatori del cicle menstrual?

Objectiu: Avaluar els canvis en l'equilibri i el control neuromuscular, en dones adultes joves en edat fèrtil físicament actives entre la fase fol·licular primerenca i just abans de l'ovulació, en comparació a les dones que prenen anticonceptius orals.

Metodologia: Aquest projecte és un estudi de cohorts prospectiu amb un triple cec i una mostra formada per 120 dones adultes joves (20-39 anys) físicament actives. Les participants estaran dividides en dos grups equitatius, 60 dones formaran part del grup exposat a l'E2, és a dir, aquelles no prenen anticonceptius, i 60 dones no estaran exposades al pic d'E2 donat que utilitzen anticonceptius. Per dur a terme les avaluacions s'utilitzarà el *Star Excursion Balance Test* (SEBT) per mesurar l'equilibri dinàmic i l'electromiografia superficial (EMGs) en els músculs tibial anterior (TA), peroneu llarg (PL), vast medial del quàdriceps (VM) i bíceps femoral (BF) per mesurar els canvis en el control neuromuscular. El seguiment constarà de dues sessions de valoració, realitzades en el primer o segon dia de la menstruació i en el dia en què es produeix el pic d'E2, programats amb anterioritat gràcies un pre-seguiment realitzat durant dos mesos abans.

Paraules claus: Estrògens, estradiol, anticonceptius orals, equilibri dinàmic, *Star Excursion Balance Test*, control neuromuscular i electromiografia superficial.

ABSTRACT

Research question: The young adult women are experiencing decreased balance and changes in neuromuscular control to maintain this, during the preovulatory peak of estradiol (E2) of menstrual cycle?

Objective: Evaluate changes in balance and neuromuscular control in young adult women, in fertile age and physically active, between the early follicular phase and just before ovulation, compared to women taking oral contraceptives.

Methods: This project is a prospective cohort study with a triple blind with a sample formed by 120 young adult women (20-39 years) physically active. The participants will be divided into two groups equitably 60 women will be part of the group exposed to E2, that is to say, those not taking contraceptives, and 60 women are not exposed to peak E2 been using contraceptives. To carry out the assessments it will be used the Star Excursion Balance Test (SEBT) to measure the dynamic equilibrium and surface electromyography (sEMG) in the tibialis anterior muscle (TA), peroneus longus (PL), vastus medialis (VM) and biceps femoris (BF) to measure changes in neuromuscular control. The monitoring will consist of two sessions valuation carried out in the first or second day of menstruation and in the day in which produces the peak of E2, previously scheduled monitoring through a pre-follow up two months earlier.

Key words: Estrogen, estradiol, oral contraceptives, dynamic balance, Star Excursion Balance Test, neuromuscular control and surface electromyography.

1. INTRODUCCIÓ

La relació entre les hormones i les lesions en dones s'estudia des de fa dècades però sense dades molt concloents. La major part d'aquests estudis se centren amb el lligament creuat anterior (LCA), ja que la prevalença en l'afectació d'aquest lligament destaca per la seva diferència entre sexes, essent de dos a vuit vegades més en dones que en homes (1–3). Existeixen diversos estudis transversals que han observat l'epidemiologia de la ruptura del LCA segons la fase del cicle menstrual per poder relacionar aquesta lesió amb les concentracions hormonals que si donen, concretament la dels estrògens (4–6). Fins i tot, s'ha realitzat una revisió bibliogràfica, feta al 2007, on es concloïa que les dones poden estar més predisposades a les lesions del LCA durant la fase preovulatòria del cicle menstrual (7).

Estudis més recents han fet un pas endavant i han fet observacions de diferents aspectes com són l'elasticitat del lligament (8–11), la flexibilitat del tendó i el múscul (8,9) o el control neuromuscular (11) en les diferents fases del cicle menstrual. Els resultats de la majoria d'aquests estudis evidencien canvis significatius just abans de l'ovulació, moment en el qual la concentració d'estrògens és màxima.

Abans de conèixer la relació que es vol tractar en aquest estudi, entre el pic d' estradiol (E2) preovulatori i l'equilibri dinàmic juntament amb el control neuromuscular, s'hauran de tenir clars diversos conceptes: les fases del cicle menstrual, les hormones implicades, en concret els estrògens, la relació d'aquestes amb el teixit connectiu, el funcionament dels anticonceptius i les bases del control postural i l'equilibri.

1.1 APARELL REPRODUCTOR FEMENÍ

Per tal de poder centrar-nos en el cicle menstrual, i més concretament en el paper dels estrògens, primer de tot es farà un petit record anatòmic de l'aparell reproductor femení fent èmfasi en l'anatomia de l'ovari i el fol·licle ovàric, ja que seran les estructures més relacionades amb l'alliberació d'E2, l'estrogen més abundant.

L'aparell reproductor femení està format pels ovaris, l'úter, les trompes de Fal·lopi i les glàndules mamàries. El creixement, desenvolupament i funció de tots aquests òrgans està regulat pel sistema hormonal femení (12,13).

Els ovaris són els principals òrgans reproductors femenins i tenen com a funció madurar, emmagatzemar i alliberar els òvuls, a més a més de produir les dues hormones esteroides sexuals femenines principals, els estrògens i la progesterona (P4). Aquests òrgans estan recoberts d'una capa de cèl·lules epitelials anomenada epiteli germinal i la seva estructura es pot dividir en dues parts (12,14):

- **El còrtex extern:** conté els fol·licles en els diferents estats de maduració i els seus residus, envoltats de teixit connectiu i cèl·lules intersticials (estroma ovàric).
- **La medul·la interna:** correspon a la part central on hi ha una gran xarxa de teixit connectiu vascular.

Dins del còrtex extern és on té lloc la maduració dels òvuls durant la vida reproductiva de la dona a partir dels fol·licles primordials, els quals contenen un ovòcit primari envoltat per cèl·lules epitelials pregranuloses, separades de l'estroma ovàric per una membrana basal. Durant el desenvolupament del fol·licle, les cèl·lules epitelials es diferencien en **cèl·lules granuloses**, mentre que la capa de cèl·lules de l'estroma ovàric que envolta la membrana basal es transforma en **cèl·lules de la teca** (figura 1). Aquests dos grups de cèl·lules tindran un rol molt destacat en la síntesi d'hormones que més endavant s'explicarà. Un cop el fol·licle alliberi l'òvul, aquest es convertirà en el cos luti, el qual també contribuirà en la producció d'hormones especialment en cas d'embaràs (12–14).

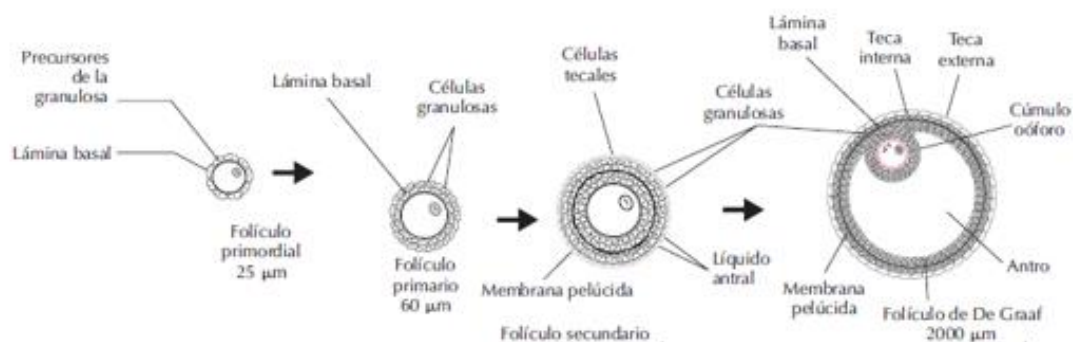


Figura 1. Desenvolupament fol·licular (14).

1.2 CICLE MENSTRUAL

Des de l'inici de la pubertat fins a la menopausa, el cos de la dona presenta unes fluctuacions hormonals cícliques controlades per l'hipotàlem i la hipòfisi anterior que provoquen canvis en els ovaris, l'úter i altres òrgans sexuals. Aquest cicle, anomenat cicle menstrual o cicle sexual femení, té de mitjana una duració de 28 dies, tot i que pot variar entre dones, oscil·lant entre 21 i 35 dies. La seva estructura es pot dividir en dues fases principals, la fase fol·licular i la fase lútea, separades per l'ovulació (13).

Es considera que el període és irregular quan la variació del cicle acumulada al llarg de 12 mesos és major de 20 dies, el cicle és menor a 21 dies o sobrepassa els 35, hi ha sagnat fora del període menstrual, el període de sagnat dura més de 7 dies o no hi ha sagnat. La causa d'aquests signes pot ser molt variable, des de l'estrès fins a la presència d'ovaris poliquístics (15,16).

Durant el transcurs del cicle seran diverses les hormones implicades i aquestes es poden diferenciar en tres grups (13):

- La gonadoliberina o hormona alliberadora de gonadotropines (GnRH), una hormona que s'allibera a l'hipotàlem en petites pulsacions un cop cada 90 minuts de mitjana, d'aquesta manera la seva concentració no pateix tants alts i baixos com la resta d'hormones.
- Les hormones gonadotropines, que consten de l'hormona foliculoestimulant (FSH) i l'hormona luteritzant (LH), les quals són secretades per la hipòfisi anterior gràcies a l'hormona GnRH.
- Les hormones ovàriques, estrògens (principalment E2) i P4, secretades pels ovaris en resposta a les hormones gonadotropines i encarregades de regular la funció ovàrica i controlar el cicle sexual femení.

L'alliberació i concentració de cada una d'aquestes hormones anirà variant periòdicament al llarg del cicle menstrual (figura 2) per tal de produir diversos canvis, essent els més destacats la maduració i l'alliberació de l'òvul i la preparació de l'endometri uterí per la possible rebuda de l'òvul fecundat, que en cas contrari produirà

el sagnat menstrual. Tot i així, hi hauran altres teixits sexuals com són les trompes de Fal·lopi, la vagina, la vulva i les mames que també es veuran afectats per aquests canvis hormonal (12,13).

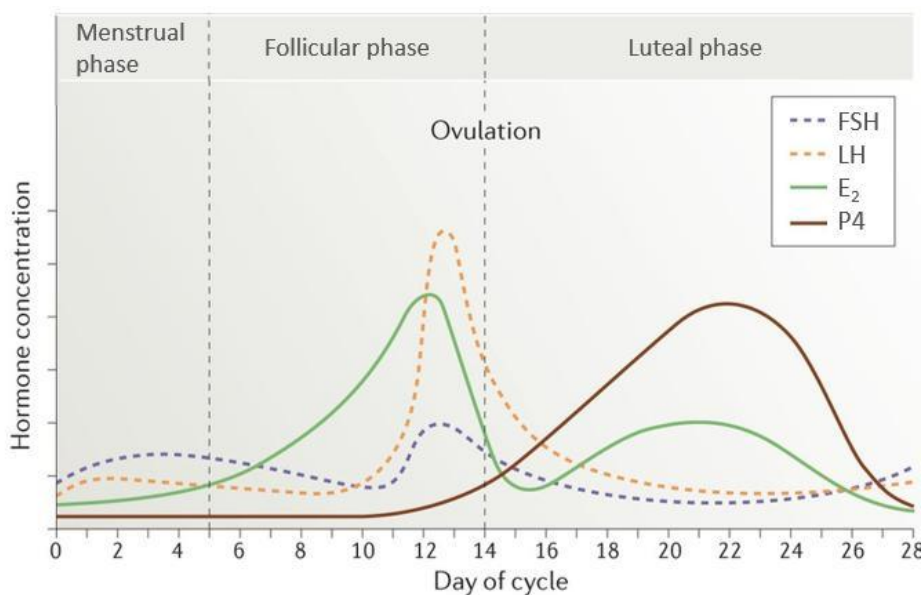


Figura 2. Concentracions de les hormones sexuals durant el cicle menstrual (17).

A continuació ens centrarem en aquells aspectes més relacionats amb l'alliberació de l'E2 en cada una de les fases menstruals (taula 1), ja que durant el cicle menstrual l'E2 suposa el 95% de la producció d'estrògens total en els ovaris, essent el més abundant, potent i responsable del pic que es vol estudiar (12–14):

Fase fol·licular: S'inicia amb el sagnat menstrual que correspon al desprendiment de l'endometri de la fase anterior i finalitza just abans de l'ovulació. Aquesta fase, caracteritzada pel desenvolupament del fol·licle ovàric i la proliferació de l'endometri, es pot dividir en tres subfases.

- Fase fol·licular primerenca (dia 1-4): En aquesta fase es comencen a desenvolupar diversos fol·licles primaris gràcies a l'increment de la FSH. A més a més, durant els dos primers dies, la concentració d'E2 es troba en els nivells més baixos de tot el cicle.
- Fase fol·licular mitja (dia 5-7): El desenvolupament dels fol·licles va progressant i els elements d'aquests, és a dir, les cèl·lules de granulosa i de la teca van adquirint major capacitat de produir E2. Així doncs, el creixement de l'E2 va

augmentant progressivament fet que fa disminuir els nivells de la FSH. Aquesta disminució garanteix que només aquell fol·licle amb més receptors per la FSH sobrevisqui (fol·licle dominant) i la resta degenerin (procés anomenat atresia). A partir d'aquí el fol·licle dominant seguirà desenvolupant-se aconseguint una funcionalitat gairebé completa del complex cel·lular teca-granulosa.

- Fase fol·licular tardana (dia 8-13): L'increment d'E2 segueix augmentant gràcies al fol·licle dominant, aconseguint la concentració màxima unes 48 hores abans de l'ovulació. A la vegada, gràcies al feedback positiu per l'elevada concentració d'E2, els nivells de les gonadotropines va augmentant, essent molt major l'increment de LH que el de FSH. Finalment unes 16-24 hores abans de l'ovulació aquestes dues hormones assoleixen el pic màxim, necessari perquè es produeixi l'ovulació, ja que provoquen un creixement molt sobtat del fol·licle. A més a més, la LH provoca un canvi de secreció de les cèl·lules de granulosa i la teca que deixen de produir E2 per iniciar la secreció de P4.

Ovulació (dia 14): En aquest punt del cicle, té lloc la ruptura del fol·licle i l'expulsió de l'òvul. Les hormones que han assolit el seu pic just abans de l'ovulació descendeixen ràpidament mentre que la P4 manté la petita concentració que havia aconseguit abans de l'ovulació.

Fase lútea: Comença una vegada ha tingut lloc l'ovulació i finalitza amb la destrucció del cos luti i l'inici de la menstruació. Aquesta fase es caracteritzarà per la formació del cos luti i el pic de P4. Igual que la fase fol·licular la podem dividir en tres subfases:

- Fase lútea inicial (dia 15-21): Durant aquest període, gràcies al LH, que tot i que es troba en plena baixada encara n'hi ha una concentració notable, es forma el cos luti a partir de les restes fol·liculars. Associat a la formació d'aquesta estructura, els nivells plasmàtics de les hormones ovàriques es veuen incrementats. Els nivells de P4 són els que incrementen més i més ràpidament per sobre de l'E2 que deixa de disminuir per iniciar un ascens lent en comparació amb el pic preovulatori. Per últim, les hormones gonadotropines disminueixen

progressivament per assolir al final d'aquesta fase nivells iguals que al període fol·licular.

- Fase lútea mitja (dia 22-24): El cos luti assoleix la seva activitat màxima generant el pic màxim de P4 i un segon pic d'E2 inferior al primer. En canvi les gonadotropines presenten els nivells més baixos de tot el cicle menstrual a causa del feedback negatiu de les dues hormones ovàriques.
- Fase lútea tardana o luteolítica (dia 25- 28): La caiguda de la concentració de les hormones gonadotropines, en especial la LH, causen la involució del cos luti i la seva luteòlisi, i com a conseqüència la progressiva disminució de les dues hormones ovàriques fins als valors més baixos del cicle. D'aquesta manera l'efecte que exercien de feedback negatiu desapareix i al final d'aquesta fase les gonadotropines augmenten lleugerament sobretot la FSH, per tornar a iniciar el cicle i començar a desenvolupar diversos fol·licles primaris.

Fase menstrual		Dies del cicle	Canvis hormones	Esdeveniment destacat del cicle
Fol·licular	Primerenca	1 - 4	↑ FSH	Inici del desenvolupament del fol·licles primaris.
	Mitja	5- 12	↑ E2 ↓ FSH	Selecció i desenvolupament fol·licle dominant.
	Tardana	8 - 13	↑ E2 ↑FSH ↑ LH	Pic d'E2 48 hores abans de l'ovulació. Pic de LH i FSH 16 - 24 hores abans de l'ovulació.
Ovulació		14	↓E2 ↑ P4 ↓FSH ↓LH	Ruptura del fol·licle i l'expulsió de l'òvul.
Lútea	Inicial	15 - 21	↑ P4 ↑E2 ↓LH ↓FSH	Formació del cos luti.
	Mitja	22 - 24	↑ P4 ↑ E2	Màxima activitat del cos luti: Pic de P4. Segon pic d'E2 inferior al primer.
	Tardana o luteolítica	25 - 28	↓P4 ↓ E2 ↑FSH	Luteòlisi. Disminució de L'E2 fins a valors mínims durant el cicle.

Taula 1. Resum de les fases del cicle menstrual.

Les fluctuacions cícliques de les diferents hormones garantirán la continuïtat d'aquest cicle fins que en un determinat moment entre els 40 i 50 anys, ja no quedin fol·licles primordials capaços de respondre a l'estimulació de les hormones FSH i LH, i conseqüentment el cicle acabarà desapareixen, donant lloc a la menopausa, el fi de la menstruació, juntament amb tots els canvis fisiològics que comporta. Aquest procés es pot observar en la figura 3 on és visible la disminució progressiva de la secreció d'estrògens en l'orina així com l'augment progressiu durant la pubertat (13).

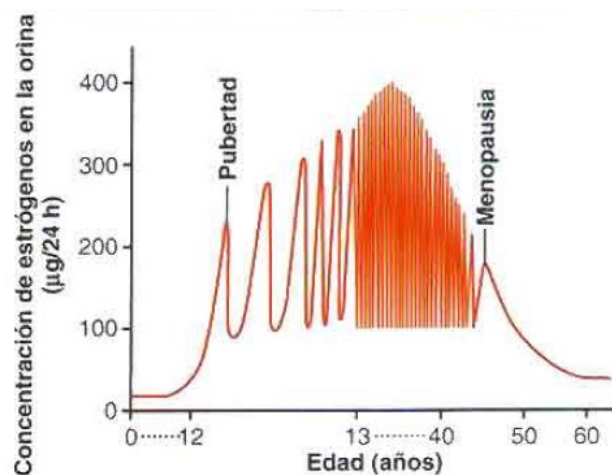


Figura 3. Gràfica de la relació “concentració d'estrògens en l'orina – edat”(13).

1.3 ANTICONCEPTIUS ORALS

L'Anticonceptiu Oral (ACO) és un mètode cada vegada més utilitzat no només per prevenir l'embaràs, sinó també per regular el cicle menstrual i tractar diversos trastorns ginecològics com la dismenorrea o l'amenorrea (12,13).

Els ACO són píndoles que contenen una combinació d'estrògens (etinilestradiol) i progestàgens sintètics per tal d'inhibir l'alliberació d'hormones gonadotropines. D'aquesta manera si no es produeix el pic LH imprescindible per l'inici de l'ovulació, no hi haurà la possibilitat de fecundar cap òvul (12,13). La presa de la píndola es realitza durant 21 dies, amb 7 dies de descans on apareixerà la menstruació, tot i que pot variar segons la preparació. Pel que fa a la concentració de E2 que contenen, aquesta ha anat disminuint des de la seva creació, reduint a la vegada els seus efectes adversos.

Actualment les preparacions més recomanades i utilitzades són les de mitja, baixa i molt baixa dosi que contenen una concentració d'entre 15 i 40 µg d'estrogen sintètic (18,19).

La característica que les fa interessant pel seu ús terapèutic és el control dels fluxos hormonals, ja que la presa d'aquestes hormones exògenes de manera diària mantenen uns nivells constants de les diferents hormones endògenes com es pot veure en la gràfica (figura 4), les quals només pateixen canvis en el moment en què es deixen de prendre per tal que es produeixi la menstruació de manera regular. D'aquesta manera les dones que prenen ACO no estan exposades als pics d'E2 que es produeixen durant el cicle menstrual (18–21).

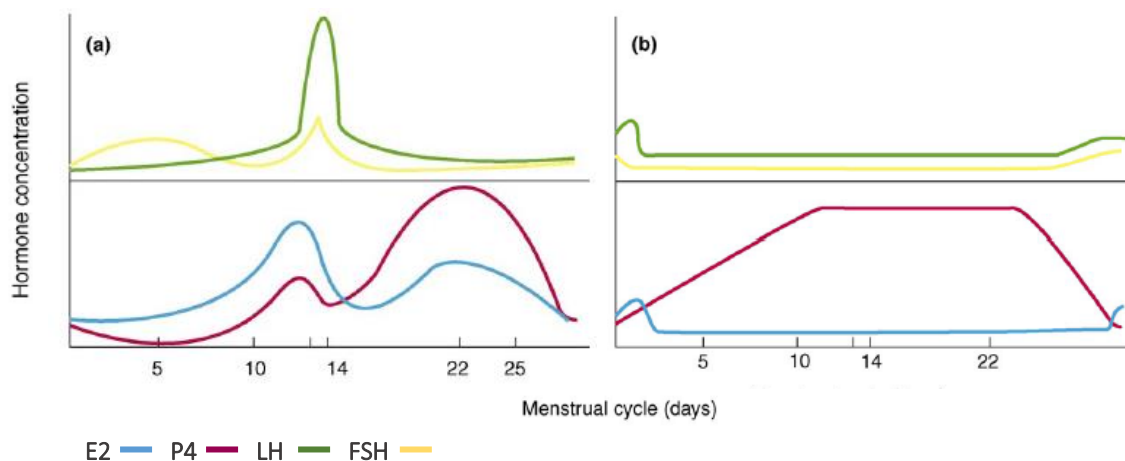


Figura 4. (a) Concentració hormonal sense presa d'anticonceptius (b) Concentració hormonal amb presa d'anticonceptius (20).

1.4 ESTRÒGENS

Els estrògens són un grup d'hormones esteroides derivades del colesterol, que es produeixen principalment als ovaris, en menors quantitats a les glàndules adrenals i a les cèl·lules adiposes i, durant l'embaràs, a la placenta (12,14).

En l'organisme de la dona hi ha quantitats significatives de tres tipus d'estrògens, anomenats estrona (E1), estradiol o 17-beta estradiol (E2) i estriol (E3) (12,13).

L'estrogen més abundant en les dones premenopàusiques és el E2 que és sintetitzat gairebé en la seva totalitat en els fol·licles ovàrics, on també se secreten petites quantitats d'E1 (13).

L'alliberació d'E2 en els ovaris es dona durant el període fèrtil de la dona gràcies a l'activitat enzimàtica coordinada de les cèl·lules de la teca i les cèl·lules de la granulosa en el fol·licle ovàric, i l'acció de les hormones gonadotropines (12).

En primer lloc, la LH provoca la síntesi d'andrògens (androstenediona i testosterona) a partir del colesterol en les cèl·lules de la teca i, posteriorment aquests es difonen cap a les cèl·lules de granulosa on la FSH que estimula la transformació dels andrògens en E2 i E1 gràcies a l'enzim aromatasa (figura 5). La concentració d'E2 en el plasma durant el cicle varia entre valors de 400 - 300 pg/mL, quan es troba en nivells màxims en la fase preovulatòria, i entre 30 - 60 pg/ml en la fase fol·licular primerenca, moment en el qual es troba en els seus mínims (12-14).

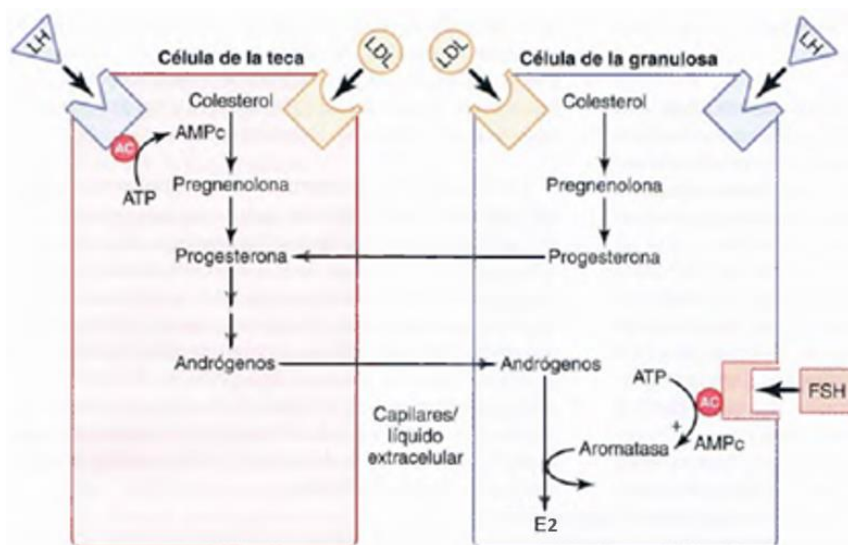


Figura 5. Formació d'E2 als ovaris (13).

Pel que fa a la E1, es produeix majoritàriament en els teixits perifèrics a partir dels andrògens secretats per les glàndules adrenals i les cèl·lules de la teca ovàrica, i per l'oxidació de l'E2. Per últim l'E3 és l'estrogen més dèbil, produït per l'oxidació tant de l'E2 com de l'E1 en el fetge (14).

A més a més de ser l'estrogen més abundant, l'E2 és també l'estrogen amb més potencia, ja que el seu efecte és 12 vegades superior a l'E1 i 80 vegades a l'E3. És per això que l'E2 és considerat el principal estrogen en les dones per sobre de l'E1 fins

passada la menopausa, moment en el qual aquesta última es converteix en l'estrogen predominant a causa de l'absència de producció d'estrògens a nivell dels ovaris (13).

1.4.1 Receptors d'estrògens

La major part de l'E2 alliberat a la sang circula unit a la *Sex-Hormone Binding Globulin* (SHBG) i a l'Albúmina, una glucoproteïna i una proteïna que actuen com a transportadors i que s'encarreguen de regular la quantitat d'hormones lliures circulant pel torrent sanguini. D'aquesta manera només del 2 al 3% de l'E2 es troba biològicament actiu, és a dir, capaç d'actuar sobre els seus receptors per desencadenar la seva acció (12).

Les funcions i efectes dels estrògens actius s'estenen més enllà del sistema reproductiu femení. Actualment els estrògens es relacionen amb la majoria de teixits de l'organisme entre els quals destaquen les funcions en els ossos, el cervell, el sistema cardiovascular, la pell, el fetge, els ronyons, el teixit adipós, el sistema immunològic, les glàndules salivals, el colon, els testicles i la pròstata entre d'altres. Aquests efectes poden ser tant positius com negatius, ja que per exemple els efectes fisiològics dels estrògens en el creixement del pit o l'endometri poden actuar erròniament i estimular el creixement de tumors (22).

Perquè es donin tots aquests efectes s'ha de produir la unió dels estrògens amb els seus receptors específics, els quals es poden dividir en dos tipus: els receptors d'estrògens nuclears genòmics, formats per dos subtipus, els receptors d'estrògens α (ER α) i el receptor d'estrògens β (ER β), i els receptors d'estrògens no genòmics, que engloben el receptor d'estrògens acoblat a proteïna G (GPER) i possiblement altres receptors no genòmics de moment no identificats (22).

1.4.1.1 Receptors nuclears genòmics d'estrògens

Aquest tipus de receptors pertanyen a la família de receptors hormonals nuclears i es caracteritzen per la seva acció d'inici lenta (minuts-hores) però duradora i persistent, ja que, un cop unit al seu lligand, s'ha d'efectuar la transcripció i traducció de gens en el nucli cel·lular per produir proteïnes i desencadenar l'efecte biològic. D'aquesta manera actuen com a factors de transcripció activats pel lligand (14,22).

Fins al moment se n'han descrit dos subtipus: el receptor α d'estrògens (ER α) i el receptor β d'estrògens (ER β). Ambdós receptors presenten el mateix mecanisme d'acció però difereixen principalment en la seva distribució tissular. Per una banda, el ER α , considerat el receptor clàssic, s'expressa de manera predominant en l'endometri, les glàndules suprarenals, l'estroma ovàric i les cèl·lules mamàries canceroses; mentre que el ER β predomina en les cèl·lules de granulosa així com en diversos teixits no reproductius, com el cervell, la mucosa intestinal, les cèl·lules endotelials, el ronyó, la medul·la òssia, el pulmó, la pròstata i la bufeta. En altres teixits com són els ossos, l'ovari, els testicles, l'úter, els vasos sanguinis i la mama, existeix una coexpressió tant de ER α com de ER β (12,14,23).

1.4.1.2 Receptors d'estrògens no genòmics

Algunes de les accions dels estrògens en els diferents teixits no es poden relacionar amb els receptors nuclears genòmics atès que es produeixen molt ràpidament. Els receptors responsables d'aquestes accions són els anomenats “no genòmics”, ja que actuen de manera ràpida al no utilitzar mecanismes de transcripció. De moment només se'n coneix el GPER, un tipus de receptor acoblat a proteïnes G, que actua per diferents mecanismes, com per exemple coordinat l'activació de receptors de la membrana i la resposta a determinats factors de creixement o desencadenant senyal “pre genòmiques” (22,24).

La presència d'aquests receptors és molt generalitzada en els diferents teixits anteriorment esmentats on els estrògens tenen efectes, tot i que es podria destacar la seva existència en el cor, vasos sanguinis, cervell, pàncrees, tim, macròfags, ronyons, mames, ovaris, úter i ossos, per les funcions evidenciades que hi exerceixen (25,26).

1.4.2 Teixit connectiu i receptors d'estrògens

La presència de receptors d'estrògens genòmics en el teixit connectiu ha estat evidenciada per diversos estudis en les últimes dècades. Receptors pel E2 han estat trobats en lligaments, tendons, músculs i fàcies. En el cas del lligament, es van localitzar receptors en els fibroblasts de l'estroma del lligament LCA així com en les cèl·lules de les parets dels seus vasos sanguinis (27–29).

Diversos autors han demostrat que l'augment sobtat en la concentració d'estrògens en aquests teixits connectius amb receptors produeixen canvis negatius en la seva estructura i composició en actuar en el metabolisme dels fibroblasts. Concretament es veu afectada la proliferació dels fibroblasts i la síntesi de procòlagen 1 (27–30).

Tanmateix, en un estudi de Lee CY et al. s'afirma que aquest augment d'E2 ha d'anar acompanyat de càrrega mecànica repetitiva o constant, per tal de causar una disminució en la producció de col·lagen tipus 1 i 3, fet que comportaria una reducció de la resistència del teixit a la tracció i que explicaria el major nombre de lesions en esportistes (31).

D'aquesta manera els teixits amb presència de fibroblasts veuran afectada la seva síntesi de col·lagen i proliferació de fibroblasts donant lloc a una estructura menys resistent i amb una major capacitat elàstica a causa de la seva menor quantitat de col·lagen respecte als valors normals de cada un dels diferents teixits. Així doncs, la fàscia, tendó, lligament i múscul comptaran amb una composició i organització no idònia per les seves funcions específiques com la transmissió de forces o l'estabilitat articular, aspectes relacionats tant amb el manteniment de l'equilibri com amb la possibilitat de patir una lesió (27–29).

Pel que fa a les investigacions relacionades amb el receptor GPER i el cicle menstrual encara són ben poques. Una de les relacions que es coneix és l'augment de l'expressió d'aquests receptors en els teixits (descobert en el teixit renal) durant el pic de E2, ja que el GPER es regula positivament amb els nivells sèrics de E2. D'aquesta manera aquests estudis consideren que els teixits del cos poden modular la seva acció amb els estrògens a través de l'expressió de GPER en resposta a factors com els estrògens disponibles, entre d'altres (24).

1.5 CONTROL POSTURAL

El control postural és una habilitat motora complexa que es basa en la integració dels sistemes somatosensorial, visual i vestibular a nivell del sistema nerviós central amb l'objectiu de donar respostes motores per mantenir la postura. Per tal d'assegurar un

bon control postural és indispensable comptar amb dos aspectes principals: l'orientació postural i l'equilibri postural (32,33).

Per una banda, l'orientació postural és la capacitat de controlar de manera activa l'alineació i el to dels diferents segments corporals respecte al propi cos i l'entorn en realitzar una tasca. Per altra banda, l'equilibri o estabilitat postural es defineix com la capacitat de mantenir el centre de massa corporal dins de la base de sustentació a partir d'estratègies sensoriomotrius durant les alteracions tant internes com externes que es poden produir (32,34).

1.5.1 L'equilibri

L'equilibri es pot donar en dues condicions diferents, l'equilibri estàtic, quan totes les forces i moments que actuen sobre el cos sumen zero, és a dir, no hi ha moviment i el cos es manté en la posició desitjada; i l'equilibri dinàmic, quan es realitza un moviment mantenint o recuperant una posició estable (35,36).

Per controlar l'equilibri cada un dels sistemes aportarà una informació concreta. El sistema somatosensorial facilitarà la informació de l'orientació de les diferents parts del cos i de la superfície de suport a partir dels seus receptors repartits pels diferents teixits. La visió també tindrà un paper important en mantenir l'equilibri, ja que mesura l'orientació dels ulls i el cap en relació a l'entorn. Per últim, el sistema vestibular subministra informació de l'acceleració gravitacional, lineal i angular del cap en relació a l'espai. Tot i així, la informació que proporciona el sistema vestibular respecte l'orientació té un paper menor quan els altres dos sistemes estan actius (33).

Una vegada el sistema nerviós central (SNC) ha integrat tota la informació sensorial dels tres sistemes, aquest s'encarrega d'enviar un conjunt d'ordres al sistema musculoesquelètic, que es traduiran en respostes posturals per actuar sobre els desequilibris, anomenades estratègies d'estabilització o ajustos posturals. D'aquesta manera, l'equilibri dependrà de les diferents estratègies que cada individu utilitzi per aconseguir l'estabilitat del seu cos davant d'una determinada tasca i segons les seves limitacions pròpies (33,36).

Les estratègies es poden diferenciar en dos grups, els ajustos posturals de reacció, formats pels reflexos que es produeixen just després d'un desequilibri, i els ajustos posturals anticipats, que s'inicien abans de produir-se el desequilibri per tal de reduir la possible alteració de la postura. Tot i aquesta diferenciació, al mantenir l'equilibri és difícil distingir els dos tipus d'estratègies, ja que es produeixen gairebé simultàniament (36).

Dins de les estratègies en bipedestació, hi ha un conjunt de patrons de sinèrgies musculars que permeten mantenir l'equilibri que han estat clarament definides i es classifiquen en tres estratègies diferents (33,36):

- **Estratègia de turmell:** s'inicia per l'activació del tibial anterior o tríceps sural, provocant la contracció dels grups musculars de la cuixa i de la part inferior del tronc de distal a proximal, com si fos un pèndol invertit, segons el sentit de l'oscil·lació. Els principals músculs implicats en aquesta estratègia són el tibial anterior, quàdriceps i abdominals o el tríceps sural, isquiotibials i paravertebrals. L'estratègia es dona davant de pertorbacions lleugeres, lentes i amb una bona base de sustentació. És l'estratègia utilitzada normalment per individus joves per mantenir l'equilibri estàtic.
- **Estratègia de maluc:** s'inicia en el maluc amb una activació de proximal a distal de la musculatura anterior o posterior del tronc i cuixa. Aquesta estratègia se sol utilitzar en desequilibris ràpids, llargs o amb poca base de sustentació. L'estratègia de maluc normalment és utilitzada per la gent gran.
- **Estratègia de pas o suspensora:** es caracteritza per la realització d'una passa per evitar la caiguda. Se sol utilitzar quan el desequilibri és el suficient per a desplaçar el centre de gravetat fora de la base de sustentació i les dues estratègies anteriors són ineficaces.

2. JUSTIFICACIÓ

Vista la relació entre els estrògens i els teixits connectius, queda demostrat que aquests poden arribar a influir en la seva estructura i funció. A més a més, són cada vegada més

nombrosos els estudis que relacionen els estrògens amb el LCA, tant en la seva epidemiologia com en les seves propietats, així com van apareixent relacions amb altres teixits com la fàscia plantar (37). Ara bé, els estudis més recents estan començant a deixar al marge aquests dos aspectes per centrar-se en els canvis neuromusculars i funcionals que es produeixen com a conseqüència dels canvis en els teixits. Entre aquests estudis són diverses les situacions que s'analitzen al llarg de les fases del cicle menstrual: en córrer, en realitzar un salt o en l'equilibri estàtic (11,37-39).

Aquests últims estudis són els que s'apropen més al camp de la fisioteràpia, ja que els nivells d'estrògens es relacionen directament amb la funcionalitat. Dins d'aquests, l'estudi de l'equilibri és potser actualment el més proper, ja que és un aspecte inclòs dins de la valoració i tractament dels nostres pacients.

Així mateix, el dèficit d'equilibri ha estat descrit com a un factor de risc important de patir una lesió d'extremitat inferior, donat que una disminució de l'estabilitat corporal s'associa generalment a alteracions propioceptives i de les estratègies de control neuromuscular, les quals poden causar un ineficaç o perjudicial transmissió de les forces entre estructures intraarticulars, lligamentoses i musculars, que provoquin la fallida d'aquest teixits. A més a més, un dels factors que condicionen més l'equilibri i el control postural és la laxitud dels teixits, aspecte que com hem dit anteriorment està evidenciat que provoquen els estrògens (40,41).

Tot i així, la majoria d'estudis que relacionen l'equilibri amb la concentració d'estrògens en diferents moments del cicle menstrual són estudis transversals, només avaluen l'equilibri estàtic o compten amb una metodologia amb certes carències, com per exemple, no especifiquen el tipus d'estudi, utilitzen una mostra molt reduïda i sense justificar, presenten biaixos de selecció o mesura i notables limitacions (37,39,42).

Davant d'aquestes mancances, es considera necessari realitzar el primer protocol d'estudi observacional de tipus "estudi de cohorts" per poder relacionar l'exposició al pic d'E2 preovulatori amb la disminució de l'equilibri juntament amb l'aparició de canvis neuromusculars. L'equilibri en el qual se centrarà l'estudi serà el dinàmic, ja que la seva rellevància en les lesions es major pel fet d'aquestes es produeixen en moviment.

Així doncs, aquest estudi pretén demostrar la importància de tenir en compte la fase menstrual en què la dona es troba, tant en el moment de valorar com tractar el seu equilibri, per tal de ser més precisos en les nostres valoracions i, aplicar i progressar en el tractament de la manera més òptima, tenint en compte el factor hormonal.

A la vegada, serviria per donar resposta a la major prevalença de lesions lligamentoses en les dones, podent relacionar aquesta amb un menor equilibri i control neuromuscular just abans de l'ovulació. D'aquesta manera, es constataria el fet que les dues lesions lligamentoses més comuns de l'extremitat inferior siguin fins a dues vegades més probable en el cas de l'esquinç de turmell i fins a vuit vegades més en la ruptura del LCA, en les dones respecte els homes(1–3,43).

3. HIPÒTESI

Les dones en edat fèrtil veuran disminuït el seu equilibri i experimentaran canvis en el control neuromuscular per mantenir aquest, durant el pic d'E2 preovulatori del cicle menstrual en comparació a les dones que prenen anticonceptius orals, les quals mantindran una concentració d'E2 estable.

4. OBJECTIUS

4.1 OBJECTIU GENERAL

Observar canvis en l'equilibri i el control neuromuscular en dones adultes joves en edat fèrtil entre la fase fol·licular primerenca i just abans de l'ovulació, en comparació a les dones que prenen anticonceptius orals.

4.2 OBJECTIUS ESPECÍFICS

- Avaluar l'equilibri dinàmic de les dones que no prenen ACO i les que sí a l'inici de la fase fol·licular i abans de l'ovulació a través del *Star Excursion Balance Test* (SEBT).
- Mesurar els canvis en el control neuromuscular dels músculs més rellevants en les estratègies de turmell i maluc durant l'equilibri dinàmic a l'inici de la fase fol·licular i abans de l'ovulació a través de l'electromiografia superficial (EMGs).

- Comparar les mesures en relació al nivell d'E2, l'equilibri dinàmic i els canvis neuromusculars entre el grup que no pren ACO i el que sí, en els dos moments estudiats del cicle menstrual.
- Determinar si existeix una relació positiva entre estrògens i desequilibri, és a dir, a major concentració d'E2 major desequilibri, entre els pics màxims de les dones que no prenen ACO.

5. METODOLOGIA

5.1 DISSENY DE L'ESTUDI

S'efectuarà un projecte d'estudi observacional, analític, longitudinal, prospectiu i amb una cohort simple i fixa, amb un triple cec, que englobarà a les participants, els avaluadors i l'estadístic.

Aquest tipus d'estudi permet a l'investigador seleccionar, a partir d'una cohort de característiques similars, dos grups segons si estan exposats o no a un factor de risc determinat, i observar si aquest és la causa de l'aparició d'una malaltia, condició o esdeveniment d'interès. D'aquesta manera, si al finalitzar el seguiment la incidència de l'efecte és major en el grup d'exposats que en el de no exposats, es podrà concloure que existeix una associació entre el factor de risc escollit per estudiar i l'esdeveniment resultant (44,45).

Entre els seus avantatges, aquest disseny d'estudi permet: estimar directament la incidència, estudiar exposicions poc freqüents, actuar en els dos grups d'estudi per igual, calcular mesures d'associació, mesurar diferents efectes del mateix factor, estudiar fenòmens que per qüestions ètiques o econòmiques no seria possible fer-ho mitjançant estudis experimentals i assegurar una bona seqüència temporal (44,45).

S'ha escollit aquesta metodologia d'estudi, ja que és la que s'ajusta més a la resolució de la hipòtesi plantejada, donat que a partir d'una cohort de dones adultes joves físicament actives exposades o no al pic d'E2, es vol determinar si disminueix l'equilibri en dinàmic o apareixen canvis neuromusculars durant aquest.

Així mateix, el fet de ser observacional, és a dir, que no hi ha intervenció per part de l'investigador, garantirà certs aspectes importants. En primer lloc s'evitaran els problemes ètics que podrien aparèixer amb la introducció de la presa dels ACO en les participants no exposades, donat que la presa d'aquests fàrmacs comporten efectes secundaris, i en segon lloc facilitarà la selecció i el seguiment del grup no exposat, ja que la introducció dels ACO comportaria nombrosos mesos de selecció per tal de escollir aquelles dones que han tolerat correctament les píndoles i complexin amb els criteris d'inclusió, una vegada iniciada la seva administració.

A més a més, s'ha volgut realitzar un estudi de cohorts per poder comptar amb més evidència científica en comparació a la metodologia de gran part d'estudis fets sobre el tema, els quals són estudis transversals. Els estudis de cohorts presenten un nivell V respecte a un nivell VII dels estudis transversals segons l'esquema de gradació d'evidència científica proposat per l'Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica (AATM).

Per dur a terme l'estudi es realitzarà un seguiment de les participants durant un període establert de temps abans de l'aparició de l'esdeveniment d'interès, és a dir, aquest serà posterior a l'inici de l'estudi, fet que justifica el seu caràcter longitudinal i prospectiu (44,45).

La cohort d'estudi serà simple o única, ja que els dos grups seran seleccionats de la mateixa població, d'aquesta manera l'equiparació entre grups serà major i fixa, pel fet que una vegada reclutades totes les participants dels grups, no se n'inclouran més durant el transcurs del seguiment, al contrari de les cohorts dinàmiques.

La realització de l'estudi comptarà amb un triple cec, ja que per una banda, les participants no seran informades del factor de risc d'estudi, no coneixent així la hipòtesi que es vol demostrar, i per altra banda ni els avaluadors ni l'estadístic, encarregats de realitzar, recollir i analitzar les diverses mesures, no coneixeran a quin grup pertany cadascuna. Amb aquest triple cec s'aconseguirà evitar els biaixos a l'hora d'obtenir i tractar les dades per part dels avaluadors i l'estadístic (biaixos d'informació i confusió), així com no predisposar a les participants quan hagin d'efectuar les diferents valoracions.

La distribució de les participants pertanyents a una mateixa cohort es realitzarà com s'ha dit anteriorment segons l'exposició al factor de risc d'estudi, és a dir, la presència o no del pic d'estrògens. Així doncs, les dones que no prenen ACO seran el grup exposat i les dones que prenen ACO el grup no exposat. Ambdós grups seran el més similar possible i hauran de comptar amb el mateix risc potencial de presentar l'esdeveniment d'estudi, és a dir, els canvis en l'equilibri dinàmic i el control neuromuscular.

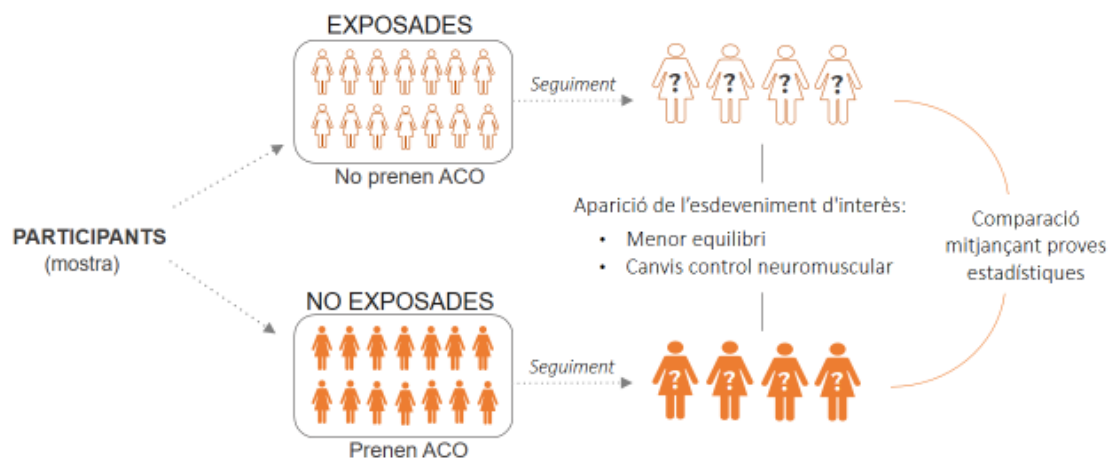


Figura 6. Disseny d'estudi.

El seguiment dels dos grups serà exactament igual, realitzant les diverses mesures, en dues sessions de valoració, la primera al inici de la fase fol·licular i la segona just abans de l'ovulació. Tot i així durant el pre-seguiment, si que hi haurà un diferència entre grups, donat que el grup exposat haurà d'assistir a les instal·lacions per determinar el dia concret en que presenten el pic d'E2.

5.2 SUBJECTES DE L'ESTUDI

La població diana de l'estudi són les dones adultes joves d'entre 20 i 39 anys, residents a Lleida. S'ha seleccionat aquesta franja d'edat, donat que coincideix amb el període fèrtil de la dona on el cicle menstrual és més regular i està sotmès a menys canvis fisiològics que afecten aquest (12,13).

Per tal d'aconseguir les participants necessàries per realitzar l'estudi, es contactarà amb el servei de Ginecologia i Obstetrícia de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova

(HUAV), amb l'objectiu de què derivin a aquelles dones que compleixin els criteris d'inclusió i exclusió que s'enumeraran a continuació.

Per calcular la mida de la mostra en un estudi de cohorts és necessari comptar amb bibliografia prèvia relacionada amb el tema d'estudi, que contingui al menys dues de les següents dades: probabilitat anticipada de que aparegui l'esdeveniment d'interès en les persones exposades al factor de risc, probabilitat anticipada de que aparegui l'esdeveniment d'interès en les persones no exposades al factor de risc o el risc relatiu anticipat.

La falta de bibliografia respecte al tema, ha dificultat la cerca d'aquests paràmetres, raó per la qual s'ha optat per emprar un altre mètode. Aquest consisteix en utilitzar el poder estadístic per calcular la mida mostral mínima per detectar una determinada mida de l'efecte, estimada a priori, entenent com a mida de l'efecte la resta entre les mitges dels dos grups dividit per la desviació estàndard. Per fer el càlcul, s'utilitzarà el programa gratuït G*Power 3.1.9.2 (veure Annex 1), tenint en compte que en l'estudi es vol emprar la prova T-Student per fer una comparació de mitges de dos mostres iguals amb un contrast unilateral. Els valors que s'han escollit per determinar la mida de la mostra són els següents:

- Nivell de confiança del 95% ($\alpha=0,05$).
- Poder estadístic del 80% ($\beta=0,20$).
- Mida de l'efecte del 0,5, per tal de detectar com a mínim un efecte mitjà entre els dos grups, basant-nos en literatura anterior on s'ha detectat una mida de l'efecte gran, és a dir, $> 0,8$ en relació a una major elasticitat del LCA en dones que no prenen ACO respecte a les que prenen ACO (9).

A partir d'aquests valors, la n total obtinguda seria de 102 participants, 51 en cada grup. No obstant, tenint en compte una taxa de pèrdues durant el seguiment del 15%, la mida de la mostra final serà de 120 participants, 60 en cada grup.

Els criteris d'inclusió i exclusió que hauran de complir els subjectes d'estudi seran els següents:

➤ **Criteris d'inclusió:**

- Dones d'entre 20 i 39 anys.
- Residents a la província de Lleida.
- Índex de massa corporal (IMC) entre 15 i 30, ja que s'ha demostrat que aquest influeix en l'equilibri, i d'aquesta manera s'exclouen els valors extrems (46). A més a més, uns valors molt elevats d'aquest també poden influir en els nivells d'E2, ja que com s'ha dit en el marc teòric el teixit adipós és un productor d'estrògens, gràcies a la presència de l'enzim aromatasas.
- Físicament actives, és a dir, 150 min activitat moderada o 75 minuts activitat intensa a la setmana, entenent com a activitat moderada aquella que requereix un esforç que accelera de forma perceptible el ritme cardíac com per exemple caminar a pas ràpid, ballar o realitzar tasques domèstiques; i activitat intensa, com aquella que requereix una gran quantitat d'esforç provocant un augment notable de la freqüència respiratòria i cardíaca, com per exemple córrer, escalar o nadar. Es tindrà en compte també que no sobrepassin les 7 hores de pràctica esportiva, donat que amb un entrenament d'alt volum és més probable que puguin aparèixer cicles irregulars o anovulatoris (11,47).
- Cicle menstrual regular com a mínim durant els últims 12 mesos amb presa o no d'ACO, considerant cicle regular quan cap dels criteris d'irregularitat exposats anteriorment es compleix.
- En cas de prendre ACO, que portin almenys 6 mesos prenent-los i que siguin de baixa dosi (<50 mcg de etinilestradiol), d'aquesta manera s'assegura una estabilitat en el cicle i uns nivells baixos d'E2.

➤ **Criteris d'exclusió:**

- Embarassades.
- Afectació visual.
- Desordres de l'equilibri.
- Història de patologies del sistema vestibular, cardiovasculars, neurològiques, hepàtiques o diabetis.
- Afectació de l'articulació temporomandibular.
- Presència de lesió en l'extremitat inferior.
- Història prèvia d'operació a l'extremitat inferior.
- Fumadores i alcohòliques.
- Presa de medicaments que afectin les hormones sexuals en els últims 6 mesos.
- Haver practicat el SEBT amb anterioritat.

Una vegada assolit el nombre de participants corresponent al càlcul de la mostra necessari, se'ls hi farà entrega a cada una d'elles un consentiment informat per tal de no vulnerar cap dels seus drets.

5.3 VARIABLES DE L'ESTUDI

Les variables incloses en l'estudi es diferenciarien segons si són variables d'exposició o independents, enteses com la causa, i en variables de resultat o dependents, identificades com el possible efecte. Al ser un estudi observacional, cap de les variables serà manipulada per l'investigador.

Addicionalment, una vegada analitzades les variables d'exposició i resultat, s'enumeraran les variables de control, és a dir, aquelles que romandran estables durant el seguiment però que poden influir en les variables dependents.

	Variable d'estudi	Segons tipus d'escala	Eina de mesura
Variables d'exposició	Concentració sèrica d'E2	Quantitativa contínua	Anàlisi de sang amb tècnica ELISA
Variables de resultat	Equilibri dinàmic	Quantitativa contínua	SEBT
	Control neuromuscular	Quantitativa contínua	EMGs
Variables de control	Edat	Quantitativa discreta	-
	IMC	Quantitativa contínua	Relació kg/m^2
	Modalitat esportiva	Qualitativa nominal	-
	Freqüència de pràctica esportiva	Quantitativa contínua	Relació hores/setmana

Taula 2. Variables d'estudi.

Variable d'exposició

- Concentració sèrica d'E2:

Per mesurar la concentració sèrica d'E2 s'utilitzarà la tècnica de “*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*” (ELISA) a partir d'una mostra de sang de les participants. ELISA és una tècnica àmpliament utilitzada en investigacions científiques per estimar la concentració de molècules biològiques en una solució, com en el sèrum sanguini o l'orina (48,49).

El seu funcionament es basa en utilitzar un enzim que converteix un substrat incolor en un producte amb color segons la presència i la quantitat d'unions entre anticòs i antigen. Una vegada transcorregut el temps necessari perquè es produeixin les unions, s'analitza el color obtingut amb un espectrofotòmetre per determinar la concentració de la substància d'estudi (48).

Per dur a terme aquesta tècnica, s'utilitzaran kits ELISA d'E2 d'alta sensibilitat, capaços de detectar concentracions entre 15.6 – 1.000 pg/ml (50).

Variable de resultat

- Equilibri dinàmic:

L'equilibri dinàmic s'avaluarà amb el *Star Excursion Balance Test* (SEBT) un mètode desenvolupat per Gary Gray que destaca per ser un test funcional, ràpid, senzill i amb una excel·lent fiabilitat per mesurar el control postural dinàmic, qualitats que fan que sigui ideal per la pràctica clínica així com per la investigació (51,52).

El test consisteix en mantenir l'equilibri amb una sola cama a la vegada que s'ha d'intentar arribar el més lluny possible amb l'altre, seguint unes línies en 8 direccions diferents. Per realitzar la prova el participant ha de col·locar el peu de recolzament a un punt central des d'on surten les 8 línies, amb una separació de 45 ° entre cada una d'elles (figura 7).

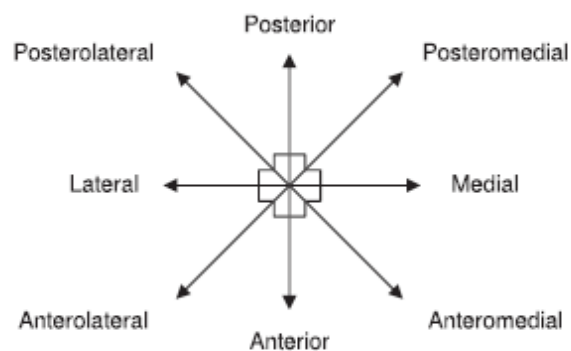


Figura 7. Les 8 direccions que formen el SEBT (51).

A partir d'aquí el participant haurà de col·locar-se primer en equilibri monopodal amb el peu de recolzament i seguidament anar a tocar sotilment el punt més distal possible d'una de les línies amb la punta dels dits, sense moure el centre de gravetat, és a dir, sense recolzar en cap moment el peu d'abast per descansar o estabilitzar-se. Una vegada realitzada la màxima distància en aquella direcció podrà tornar a l'equilibri bipodal per descansar i seguir amb la resta de direccions (51,53).

Els valors obtinguts poden servir tant per comparar-los entre extremitats, per veure descompensacions, com per comparar-los amb la mateixa cama, per veure millores o carències en el transcurs del temps. D'aquesta manera com més alts siguin els valors d'abast millor equilibri dinàmic tindrà el participant (51).

Tot i que el test compta amb 8 direccions, diversos estudis han evidenciat una redundància entre aquestes, donat que algunes de les distàncies d'abast estaven altament correlacionada amb alguna de les altres direccions. Aquest fet ha portat a la recomanació de realitzar únicament tres direccions d'abast, l'anterior, la posteromedial i la posterolateral (figura 8). Aquesta reducció facilita encara més el test al disminuir el temps de realització així com la possible fatiga que podia patir el participant en les últimes direccions (51,54,55).



Figura 8. SEBT en tres direccions (74).

Pel que fa a la seva evidència, el SEBT es considera una prova per mesurar l'equilibri dinàmic altament representativa en persones físicament actives. A més a més, compte amb una gran validesa com a prova dinàmica per predir el risc de lesions en les extremitats inferiors, per identificar dèficits d'equilibri en pacients amb una varietat de condicions en l'extremitat inferior i per veure la resposta a una intervenció tant en participants sans com en lesionats (51).

La fiabilitat de les mesures del SEBT en les tres direccions seleccionades compten amb una fiabilitat intraobservador ($ICC = 0.82 - 0.87$) i interobservador ($ICC = 0.86 - 0.92$) excel·lent segons la classificació de Fleiss (53,56).

▪ Control neuromuscular:

El control neuromuscular durant la realització del SEBT es mesurarà amb EMGs, una tècnica no invasiva que permet mesurar el senyal elèctric d'un o diversos músculs alhora en una acció concreta, és a dir, en situacions dinàmiques.

Aquestes característiques fan que l'EMGs sigui òptima per determinar si el múscul està actiu o inactiu, conèixer el grau d'activitat quan està actiu o identificar la relació entre els músculs implicats (coordinació intermuscular) en cada instant durant una acció o moviment. Tot i així s'ha de tenir en compte que la seva aplicabilitat es redueix

a la musculatura superficial, ja que s'utilitzen elèctrodes superficials a diferència dels intramusculars en l'EMG d'agulla (57).

Per realitzar l'EMGs s'utilitzarà el myoTrace 400 (Noraxon U.S.A Inc.) als músculs tibial anterior (TA), peroneu llarg (PL), vast medial del quàdriceps (VM) i bíceps femoral (BF)(58). S'han escollit aquests músculs, ja que segons estudis previs són músculs àmpliament implicats en les estratègies de maluc i turmell (59,60), veuen incrementada la seva activitat davant de l'augment de desequilibris, i a més a més són dels més utilitzats en la bibliografia que relaciona l'extremitat inferior amb l'equilibri i l'EMGs (11,39,61–64).

Variables de control

Les variables de control es recolliran a través del formulari adjuntat en l'annex 4, en el moment en què les participants assisteixin a la primera sessió de seguiment, amb l'objectiu de tenir registrades les diverses variables que s'hauran de tenir en compte a l'hora d'analitzar els resultats de l'estudi. Les variables de control seran les següents:

- Edat.
- IMC.
- Modalitat esportiva.
- Freqüència de pràctica esportiva.

5.4 RECOLLIDA DE DADES

La primera recollida d'informació tindrà lloc al servei de consultes externes de Ginecologia i Obstetrícia de l'HUAV. Prèviament s'haurà informat als ginecòlegs sobre les característiques d'estudi i els criteris d'inclusió i exclusió per tal que seleccionin correctament a les possibles participants en visites de control. A partir d'aquí, les que compleixin amb els criteris, seran informades verbalment i per escrit en relació a l'estudi, i aquelles que accedeixin a participar, un cop firmat el consentiment informat, seran derivades a l'equip investigació així com les seves dades.

Per dur a terme la recollida de dades durant la realització de l'estudi s'assignarà un número d'identificació aleatori a totes les participants amb la finalitat que els avaluadors

desconeguin a quin grup pertany cada una, i d'aquesta manera no es vegin influenciats a l'hora tant de prendre les mesures com de recollir-les.

Les dades de les participants s'emmagatzemaran en un document Excel, a partir d'una plantilla senzilla, entenedora i amb la quantitat justa de camps que es necessitaran durant l'estudi, amb l'objectiu de què no es produeixin confusions entre avaluadors durant la recollida de dades, i a la vegada facilitar el posterior anàlisi estadístic. A més a més, abans de començar l'estudi es formarà a tots els avaluadors per igual amb la finalitat de què el procés de recollida sigui el més semblant possible i no hi hagi diferències que puguin comprometre l'estudi.

El document Excel disposarà d'un full de dades per a cada participant, el qual contindrà les dades personals, les dades rellevants per l'estudi de la seva història clínica i les mesures de les tres variables que s'avaluaran.

Per una banda, les dades personals i les de la història clínica seran recollides pels ginecòlegs associats a l'estudi, que aportaran tota la informació necessària i anteriorment acordada. Per altra banda, les dades en relació a les mesures seran recollides pels avaluadors dues vegades durant un cicle en ambdós grups, concretament en la fase fol·licular primerenca i abans de l'ovulació.

Totes les dades obtingudes seran emmagatzemades de forma segura i sense risc de divulgació d'acord amb la llei de privacitat i protecció de dades del pacient.

5.5 GENERALITZACIÓ I APLICABILITAT

Una vegada realitzat l'estudi, a partir dels resultats obtinguts es podrà confirmar si el pic d'E2 preovulatori al que estan exposades les dones afecta o no a l'equilibri dinàmic i el control neuromuscular d'aquestes. En cas que és corroborés la hipòtesi plantejada inicialment amb uns resultats estadísticament significatius, s'hauria de tenir en compte l'efecte dels estrògens en l'equilibri en determinats aspectes que es comentaran a continuació. Tot i així, serà necessari seguir amb la investigació per reafirmar i aprofundir més en la relació estudiada.

La valoració de l'equilibri és un dels punts on aquesta relació s'hauria de tenir present, ja que no serà el mateix realitzar-la en el moment de màxima concentració d'estrògens,

que just en la menstruació. D'aquesta manera, si la valoració no s'efectua sempre en el mateix moment del cicle els valors obtinguts en relació a l'equilibri dinàmic, concretament els de SEBT, es podrien veure influenciats per l'efecte dels estrògens. Dins de la fisioteràpia, les especialitats que es podrien veure més beneficiades en considerar aquest factor són aquelles on la valoració de l'equilibri té més rellevància, entre les quals en destaquen l'esportiva i la neurològica. Coneixent aquesta relació, tant esportistes com persones per exemple afectades per malalties degeneratives com el Parkinson o l'esclerosi múltiple (EM), comptarien des de l'inici amb un seguiment del seu equilibri més rigorós tenint en compte la concentració d'estrògens.

Un altre aspecte on es podria aplicar el coneixement d'aquesta relació és en el tractament. Com a fisioterapeutes ens serviria per saber el moment més adient per augmentar les dificultats del tractament respecte al treball propioceptiu i d'equilibri fent les progressions en el moment més adequat, ja que per exemple incrementar la inestabilitat en una pacient que s'està recuperat d'una ruptura de LCA just abans de l'ovulació suposaria un risc més important que esperar uns dies a què el nivell d'E2 sigui menor. Dins del tractament també ens podria ajudar a entendre perquè alguns dies la nostra pacient té millor estabilitat sense cap causa aparent i en canvi en altres no, sent la concentració d'E2 una de les possibles causes d'aquests canvis en el seu equilibri que poden aparèixer durant la rehabilitació.

I no solament seria aplicable en el tractament com a fisioterapeutes sinó també en fases posteriors com per exemple en el "return to play", informació que seria útil tant pel preparador físic com per l'entrenador, que tenint en compte la fase del cicle podrien optimitzar i disminuir els riscos en els entrenaments o en la reincorporació a la competició, únicament tenint present la relació.

A més, tots aquests aspectes cobren més rellevància al ser una relació que és visible amb un test tan senzill, ràpid i econòmic com és el SEBT que fa que aquestes diferències no siguin només experimentals sinó també constatables diàriament en la pràctica clínica, ressaltant la utilitat que pot tenir en consulta el coneixement d'aquesta associació.

Adicionalment, si es demostrés la relació "major nombre d'estrògens menor equilibri", el simple fet de realitzar el SEBT en els dos moments amb més diferència de

concentració d'E2 ens podria servir com a referència o alarma sobre els nivells d'E2 de la nostra pacient. En aquests casos podria ser interessant valorar la necessitat d'incloure intervencions per disminuir aquests nivells que provoquen canvis en l'equilibri per sobre del que seria fisiològic. Aquestes possibles intervencions anirien encarades a millorar els hàbits de vida com l'alimentació, l'exercici físic o les hores de son, fetes cada una pel professional més adient.

Pel que fa a la generalització, tot i que l'estudi s'ha centrat en una població activa en general, està clar que aquesta diferència d'equilibri tindria més rellevància en la població de dones esportistes, ja que el risc de patir lesions musculoesquelètiques és major a causa de l'exigència de la pràctica esportiva. D'aquesta manera la generalització d'aquest estudi es basaria en aquest col·lectiu tant sense lesió com en lesió.

Així doncs, el coneixement que se'n podria derivar d'aquest estudi seria a la vegada beneficiós pel pacient o esportista, pel professional que el tracta, així com per la sanitat pública, ja que reduiria els costos del tractament de possibles lesions o recidives en l'extremitat inferior a causa d'una disminució de l'equilibri i l'aparició de canvis en el control neuromuscular, conseqüència de l'augment de l'elasticitat dels teixits provocat per l'alt nivell d'E2.

En cas de no obtenir resultats significatius, seria d'igual importància facilitar aquests a la comunitat científica amb l'objectiu de realitzar futurs estudis relacionats amb el tema d'interès corregint les limitacions que pugui presentar aquest o variant determinats aspectes com les variables o els instruments de mesura.

5.6 ANÀLISI ESTADÍSTIC

L'anàlisi estadístic de les dades obtingudes durant l'estudi es realitzarà amb el programa estadístic "*Statistical Package for Social Sciences Software*" (SPSS), versió 24.0, exportant les dades de les variables del document Excel on s'havien emmagatzemat.

Aquest constarà de dues parts principals, l'anàlisi estadístic descriptiu, per tal de conèixer, sintetitzar i presentar les característiques de la mostra d'ambdós grups, i la inferència estadística necessària per extrapolar els resultats a la població.

Per efectuar l'anàlisi descriptiu es tindrà en compte el tipus de variable, expressant els resultats de les variables qualitatives en freqüències relatives i absolutes a través de percentatges, i els de les variables quantitatives en mesures de tendència central i posició (moda, mitjana aritmètica, mediana i quartils), i de dispersió (rang interquartílic, desviació típica i variància). Per facilitar la presentació d'aquestes dades es plasmarà la informació de manera visual mitjançant taules i histogrames per variables quantitatives i diagrames de barres per les qualitatives.

Posteriorment, es realitzarà la inferència estadística per poder fer l'extrapolació de les dades de la mostra a la població, utilitzant un interval de confiança del 95%, assumint així un error de tipus I o alfa del 0,05, valor que se sol emprar en estudis de ciències de la salut (65).

La inferència estadística és durà a terme a través del contrast d'hipòtesis entre la hipòtesi nul·la, que demostraria que no hi ha diferències entre variables, i la hipòtesi alternativa, que evidenciaria que hi ha diferències. Per fer aquest contrast s'utilitzen els següents tests estadístics: T-Student, ANOVA i el coeficient de Correlació de Pearson (65).

Finalment, quan s'hagin obtingut tots els resultats entre variables, s'analitzaran per seleccionar aquells més importants i significatius per ser exposats i publicats en l'estudi.

5.7 PLA D'INTERVENCIÓ

L'estudi tindrà una duració aproximada de 19 mesos, període que es dividirà en quatre fases diferents. La primera comprendrà la preparació de tots els aspectes necessaris per efectuar el seguiment dels participants, la segona consistirà en la selecció de la mostra, la tercera englobarà el pre-seguiment i seguiment d'ambdós grups i finalment en la quarta es realitzarà l'anàlisi estadístic de les dades i l'extracció de conclusions, per la posterior publicació de l'estudi. La primera, la segona i la quarta fase es descriuran més detalladament en l'apartat de calendari mentre que la tercera, la corresponent al seguiment es comentarà dins d'aquest.

Dos mesos abans de l'inici del seguiment, cada una de les participants assistirà a una sessió de familiarització del protocol d'estudi on se'ls ensenyarà les instal·lacions i se'ls

explicarà tot el que es farà en cada una de les sessions d'avaluació. A més a més, en aquesta primera trobada es demanarà a les participants d'ambdós grups que completin un diari menstrual dels dos pròxims cicles (veure Annex 2), anotant el primer i l'últim dia de la menstruació, per tal de conèixer amb exactitud la durada del cicle menstrual i del sagnat, tant per poder fer la comparació entre grups com per poder determinar el dia exacte en què cada participant començarà el seguiment amb la primera valoració, és a dir, els primers dies de la menstruació just quan els nivells d'E2 seran més baixos.

Adicionalment en el grup exposat al pic d'E2 se'ls demanarà que durant el primer d'aquests dos mesos també determinin el dia d'ovulació, per així poder concretar el dia de la segona valoració, moment en el qual la concentració d'E2 serà màxima. Per determinar el dia d'ovulació es farà entrega d'un kit d'ovulació (Clearblue Digital: test d'ovulació) que hauran d'utilitzar uns dies abans del dia d'ovulació, estimat en funció de la duració del seu cicle menstrual, seguint les instruccions del producte. Per conèixer el dia que han de començar a utilitzar el test d'ovulació se'ls facilitarà una taula amb la relació, duració del cicle – dia del cicle d'inici d'utilització del test (veure Annex 3).

Identificat el dia de l'ovulació, en el segon mes se'ls hi demanarà que assisteixin a les instal·lacions de l'estudi els tres dies previs al dia d'ovulació que hauran calculat el mes anterior per determinar, ara sí, el dia amb la màxima concentració d'E2 que es dona unes 48-24 hores abans de l'ovulació.

En canvi, en el grup no exposat no serà necessari, ja que no hi haurà ovulació durant el cicle, i el dia que s'utilitzarà per realitzar la segona valoració serà en funció de la duració del cicle menstrual, 48 hores abans de l'ovulació estimada que s'hauria de donar en cas de no prendre ACO.

Així doncs, amb totes aquestes dades es podrà conèixer els dies exactes del cicle de cada participant, en els quals s'hauran de realitzar la primera i la segona valoració, és a dir, a l'inici de la menstruació i el dia en què es produeix el pic d'E2 preovulatori.

Passats els dos mesos de pre-seguiment i coincidint amb l'inici d'un nou cicle menstrual de les participants d'ambdós grups, s'iniciarà el seguiment realitzant les primeres sessions de valoració de les variables. Adicionalment en aquesta primera valoració es

recolliran les mesures antropomètriques i les dades respecte les variables de control per poder comparar els dos grups, i veure si hi ha diferències significatives (veure Annex 4). Les dades que es recolliran seran: l'edat, l'alçada, el pes, l'IMC, la modalitat esportiva i la freqüència en què la practiquen en cas de tenir-ne, la duració del cicle menstrual i la duració del sagnat, aquestes dos últimes s'extrauran del diari menstrual que hauran recollit les participants en els últims dos mesos.

Valoració de les variables

El procediment que se seguirà en cadascuna de les 2 valoracions, serà exactament el mateix en tots dos grups, seguint sempre el mateix protocol que es detalla a continuació.

Les participants degudament informades assistiran a les sessions de valoració en el dia oportú, sempre en l'horari més similar possible, oscil·lant entre les 8 – 12 del matí per tal d'evitar biaixos en l'avaluació de les variables. En entrar a la sala, seran rebudes pels avaluadors, els quals els hi explicaran breument el desenvolupament de tota la sessió de valoració. El primer que hauran de fer cada una de les participants serà descansar assegudes durant 20 minuts a una temperatura constant de 23 °C. Amb aquest temps de repòs s'assegura estabilitzar les condicions corporals de tots els subjectes, essent d'especial interès la temperatura dels teixits que actuaran tant activament com passivament durant la tasca d'equilibri.

El següent pas serà valorar l'equilibri dinàmic i el control neuromuscular mitjançant la realització del SEBT juntament amb l'EMGs de la musculatura seleccionada. Els encarregats de fer-ho seran els avaluadors, dos fisioterapeutes amb una experiència clínica similar, prèviament formats sobre el test a utilitzar i cegats en relació al grup de procedència de les participants. A més a més, abans de l'inici de l'estudi ambdós professionals realitzaran una prova pilot amb cinc persones voluntàries que no participen en l'estudi per acabar de corroborar que segueixen amb la màxima similitud l'aplicació del protocol.

Abans d'iniciar el protocol establert pel SEBT serà necessari, mesurar la longitud de les cames per poder normalitzar els resultats obtinguts en la prova, i col·locar els elèctrodes correctament en cada un dels músculs.

Per fer la mesura se situarà a les participants en decúbit supí i s'utilitzarà una cinta mètrica per determinar la distància entre la part inferior de l'espina ilíaca anterosuperior i la part superior del mal·lèol tibial de la mateixa cama, anotant la mesura en el full de recollida de dades de cada una d'elles. Seguidament es rasurarà el pèl i es netejarà amb alcohol les zones on es col·locaran els elèctrodes en els músculs TA, PL, VM i BF d'ambdues cames. Per conèixer la localització, orientació, mida i fixació més idònia dels elèctrodes en els diferents músculs s'utilitzaran les recomanacions del projecte europeu "*Surface EMG for Non-Invasive Assessment of Muscles*" (SENIAM), el qual entre altres aspectes que tracta en relació a l'EMGs, fa una descripció molt específica d'aquests paràmetres (66).

Una vegada les participants estiguin llestes per realitzar la prova, s'iniciarà el protocol del SEBT basat en tres direccions, utilitzat en anteriors estudis (56,67–69). Per definir les tres direccions en el terra s'utilitzaran tires de *tape* blanc per poder marcar els punts assolits i mesurar-los posteriorment amb una cinta mètrica d'1 mm de precisió. La col·locació de les tires constarà d'una tira principal que correspondrà a la direcció anterior (ANT) i dues tires addicionals a 135º respecte a la primera, en cada un dels dos costats, les quals conformaran les direccions posteriomedial (PM) i posterolateral (PL). Per tal de facilitar la col·locació del peu de recolzament s'afegirà una tira indicativa en el vèrtex d'unió de les dues tires addicionals just davant de la tira que marca la direcció anterior (veure en l'apartat 5.3, figura 8).

Per iniciar la valoració primer de tot se'ls hi passarà un vídeo instructiu realitzat pels avaluadors amb una duració de 4-5 minuts on podran visualitzar una demostració de tots els procediments que hauran de realitzar a continuació, juntament amb una descripció detallada dels possibles errors que podrien cometre durant els intents de la prova i que invalidaria l'execució d'aquests. Els errors que obligarien a repetir l'intent serien: perdre l'equilibri o no mantenir el recolzament unipodal, no tocar el *tape* o bé desplaçar el pes sobre el peu d'abast al tocar el *tape* enganxat a terra, no retornar el peu d'abast de manera controlada a la posició inicial, no mantenir les mans en la pelvis, o moure o aixecar el peu de recolzament. En cas de no cometre cap d'aquests errors l'intent es consideraria vàlid i la mesura seria anotada.

El test s'efectuarà sense calçat per tal d'estandarditzar la superfície de suport, ja que la variabilitat entre sabates podria afectar els resultats de l'equilibri dinàmic (51).

La posició de partida de les participants consistirà en col·locar el peu de recolzament just darrere de la tira indicativa, és a dir, de manera que la part més distal de l'hàl·lux quedi just davant de la tira, mentre que el peu d'abast se situarà just al costat. Les mans és col·locaran en les crestes ilíiaques per tal d'estandarditzar la seva posició (veure en l'apartat 5.3, figura 8).

Abans de dur a terme els intents avaluables en les diferents direccions, les participants realitzaran 4 assajos en cada direcció, amb un feedback verbal per part dels avaluadors en cas d'efectuar-la incorrectament, però en cap cas els hi aportaran informació addicional respecte a correccions de postura o estratègies de moviment. Acabats els intents de pràctica es deixaran dos minuts de descans previs a la valoració formal.

La realització del test constarà de tres intents per a cada extremitat en cada una de les tres direccions d'abast. Tots els intents vàlids seran anotats (veure Annex 4) segons extremitat i direcció. L'ordre que se seguirà en cadascuna de les cames serà ANT, PM, PL, realitzant entremig el canvi d'elèctrodes. Fetes les tres mesures en cada direcció es farà la mitja per obtenir el número que determinarà l'abast en aquella direcció i que addicionalment s'haurà de normalitzar amb la longitud de la cama anteriorment calculada. Les dades electromiogràfiques s'aniran emmagatzemant i nombrant segons l'intent, la direcció, i l'extremitat utilitzada per poder seleccionar l'EMG que correspongui amb el millor intent per a cada direcció, per posteriorment fer la comparació entre valoracions.

Finalment, l'últim pas de la sessió de seguiment el realitzaran els infermers inclosos en l'equip d'investigació, els quals s'encarregaran d'efectuar una petita extracció de sang d'uns 5-10cc de la zona antecubital amb una agulla de calibre 21. Els vials de sang seran etiquetats amb el número assignat del subjecte i el dia del cicle, i congelades perquè es conservin i posteriorment el tècnic de laboratori pugui dur a terme l'anàlisi de totes les mostres en l'Institut de recerca Biomèdica (IRB) (11,38).

6. CALENDARI

El projecte s'iniciarà al setembre del 2017 i finalitzarà al març del 2019, englobant un període, de 19 mesos de duració, dividit en quatre fases ben diferenciades. Coincidint amb la posada en marxa del projecte, s'enviarà un redactat d'aquest al Comitè Ètic d'Investigació Clínica (CEIC) juntament amb la informació requerida per tal de rebre el seu vistiplau.



Figura 9. Fases de l'estudi.

Les quatre fases que formaran l'estudi seran les següents:

Fase inicial o d'obtenció de recursos: Aquesta fase tindrà una duració de 3 mesos i comprendrà totes les tasques relacionades amb la cerca i obtenció dels recursos, tant materials com humans, necessaris per efectuar el seguiment de les participants.

El primer pas serà contactar amb la Universitat de Lleida i l'IRB amb la finalitat de disposar de les seves instal·lacions, per dur a terme les valoracions de les participants i el tractament de les mostres de sang. D'aquesta manera es disposarà de dues aules suficientment grans per realitzar les mesures de les variables i d'un laboratori ben equipat.

A la vegada també es contactarà amb els professionals necessaris per formar l'equip investigador que inclourà quatre fisioterapeutes, quatre infermers, un tècnic de laboratori, un estadístic i quatre becaris, així com amb les distribuïdores comercials per

adquirir tot el material que farà falta al llarg de l'estudi, detallat en l'apartat de pressupost.

Seleccionat l'equip encarregat de la investigació, l'últim pas de la primera fase serà formar a cada un d'ells segons la tasca que desenvoluparan en el transcurs de l'estudi, abans d'iniciar el seguiment. A més a més, se'ls farà entrega d'un document on es detallarà tot el que han de fer i com, perquè tinguin aquesta informació en tot moment a la seva disposició. Es farà especial incís en la formació dels fisioterapeutes, com ja s'ha dit en anteriors apartats, ja que la presa de mesures entre avaluadors haurà de ser el més igual possible per no patir biaixos.

Fase de selecció de la mostra: En aquesta segona fase l'objectiu serà en primer lloc obtenir el mitjà per aconseguir la mostra i en segon lloc fer la selecció d'aquesta segons criteris d'inclusió i exclusió, ambdós aspectes durant el transcurs de 9 mesos.

D'aquesta manera el primer de tot serà posar-se en contacte amb l'equip de ginecòlegs de l'HUAV per tal de comptar amb la seva participació a l'hora de seleccionar les participants. Serà imprescindible reunir-se amb ells per deixar clars els criteris a utilitzar i la informació que hauran de donar sobre l'estudi a les futures participants. A partir d'aquí totes aquelles que vulguin participar hauran d'omplir el consentiment informat confirmant que volen formar part de l'estudi de manera voluntària.

Una vegada el nombre de subjectes hagi assolit el càlcul de la mostra total que s'havia estimat, finalitzarà el procés de selecció i es passarà a la següent fase. No obstant, els dies que marcan el final d'aquesta fase i l'inici de la següent seran de l'1 al 4 de setembre, moment en què tindran lloc les sessions de familiarització amb les instal·lacions i amb el protocol de valoració, a més a més de l'explicació del diari menstrual i les tasques de pre-seguiment que hauran de realitzar els següents dos mesos. Aquestes sessions es realitzaran en grups reduïts d'unes 5-10 persones pertanyents al mateix grup, sigui l'exposat o el no exposat.

Fase de seguiment: Els dos mesos posteriors a la reunió, les participants s'encarregaran d'efectuar les tasques encomanades de manera autònoma, exceptuant el grup d'exposades que assistiran a les instal·lacions de valoració, tal com s'ha explicat

anteriorment, en el segon mes per concretar el dia del pic d'E2. El període de pre-seguiment es pot allargar fins a mitjans – finals de novembre, donat que dependrà del dia d'inici del cicle de cada una de les participants.

El mes següent, és a dir, al novembre del 2018 és durà a terme el període estrictament de seguiment per part dels avaluadors. Durant aquest període s'aniran realitzant les dues valoracions, tant la de l'inici de la menstruació com la ubicada en el dia del pic d'E2, a partir de la informació aportada dels diaris mensuals de les participants. Igualment totes les participants seran avisades el dia abans, per tal de que no oblidin la cita. El mes de seguiment, igual que el període de pre-seguiment es podrà allargar fins a mitjans - finals de desembre.

Fase d'anàlisi de dades, resultats i conclusions: Finalment els últims tres mesos, de gener a març del 2019, seran destinats a realitzar l'anàlisi estadístic de les dades, així com a redactar els resultats i extreure les conclusions, les quals permetran acceptar o refutar la hipòtesi prèviament plantejada.

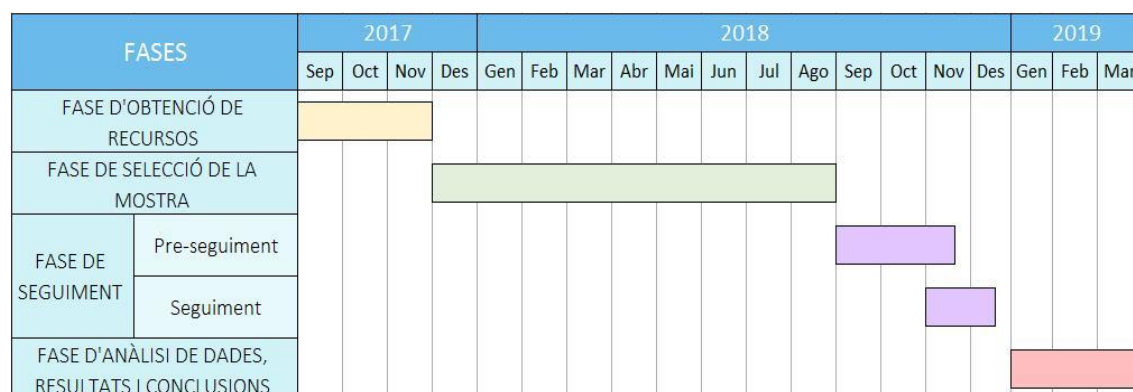


Figura 10. Diagrama de temporització del projecte.

7. LIMITACIONS I POSSIBLES BIAIXOS

Durant la realització d'aquest estudi poden aparèixer certes limitacions i biaixos que s'hauran de tenir en compte, ja que poden influir en els resultats.

La principal limitació que presenten els estudis de cohorts són les pèrdues de participants en el transcurs del seguiment. Tot i que aquesta feblesa es veurà atenuada per la curta durada del seguiment, es buscarà minimitzar el nombre de pèrdues citant a les participants no només amb un correu electrònic respecte el dia de les valoracions,

sinó mitjançant una trucada o un missatge a través d'una aplicació de missatgeria instantània el dia abans a mode de recordatori. A més a més, de manera preventiva el càlcul de la mostra ja compte amb un 15% de pèrdues assumible.

Una altra limitació que es pot donar, en aquest cas, concretament en el pre-seguiment és el fet que les participants siguin les encarregades de recollir les dades del seu propi cicle menstrual, ja que aquestes poden aportar informació incorrecta o imprecisa, dades que no poden ser del tot controlades pels investigadors.

Pel que fa a les diferències entre grups durant el desenvolupament de l'estudi, s'ha intentat que siguin nul·les, malgrat tot existirà un aspecte diferent durant el pre-seguiment, les extraccions de sang per establir el dia en què és dona el pic d'E2. D'aquesta manera les participants del grup exposat hauran d'assistir tres dies addicionals a les instal·lacions per efectuar aquestes, circumstància que diferirà del grup no exposat, en el qual no es realitzaran.

La possibilitat que apareguin factors de confusió que distorsionin l'associació entre variables també podria ser una limitació important, donat que per exemple és difícil tenir en compte aspectes com les situacions personals o l'estat físic, els quals poden afectar de manera considerable en els resultats. Per exemple, si una participant rep una mala notícia com la mort d'un familiar o està constipada el dia abans de la valoració, el seu estat emocional o físic podrien implicar una alteració hormonal, de l'equilibri o de la seva motivació.

8. PROBLEMES ÈTICS

El protocol serà enviat al CEIC de l'HUAV per tal d'obtenir la seva aprovació. D'aquesta manera l'estudi haurà de complir amb els requisits ètics necessaris, inclosos en el codi de Nuremberg i la Declaració d'Hèlsinki, així com en l'Informe de Belmont on es troben els tres principis ètics fonamentals a tenir en compte en la investigació amb humans: respecte a les persones, beneficència i justícia (70–72).

L'elaboració del consentiment informat (veure Annex 5) serà imprescindible a l'hora de dur a terme la selecció dels subjectes per tal de garantir la seva voluntarietat de participar en l'estudi. El consentiment informat comptarà amb tres característiques

bàsiques: informació, comprensió i voluntarietat. Amb la presència d'aquests aspectes s'assegurarà que el document compte amb tota la informació necessària per a les participants en relació als procediments que es realitzaran així com dels riscos i beneficis, mitjançant un llenguatge senzill i entenedor, sempre donant a totes la llibertat d'elecció a prendre part de l'estudi. A més a més, es facilitarà un número de telèfon per solucionar qualsevol dubte que puguin tenir respecte al consentiment o el projecte (72).

Un altre aspecte que s'haurà de tenir present és la confidencialitat de les dades de totes les participants. Aquesta es garantirà seguint la Llei Orgànica de Protecció de Dades de Caràcter Personal 15/1999. Així doncs, les dades només estaran a disposició dels l'encarregat de la investigació, que les emmagatzemarà de forma segura, accessibles només a través d'un usuari i contrasenya (73).

9. ORGANITZACIÓ

Durant el transcurs de l'estudi diversos professionals intervindran en el desenvolupament d'aquest. L'equip de professionals que participaran en l'estudi estarà format per:

- Dos fisioterapeutes investigadors (A i B).
- Dos fisioterapeutes avaluadors (C i D).
- Quatre infermers (A,B,C i D).
- Un tècnic de laboratori.
- Un estadístic.
- Quatre becaris voluntaris.

L'organització de tots aquests professionals en cada una de les fases de l'estudi s'executarà de la següent manera:

La investigació estarà dirigida pels fisioterapeutes A i B, els quals comptaran amb el suport de dos becaris per efectuar les seves tasques. Aquests dos fisioterapeutes s'encarregaran d'iniciar el projecte, enviant-lo al CEIC i duent a terme la fase inicial d'obtenció dels recursos. Posteriorment també seran els responsables de posar-se en contacte amb tots els professionals del servei de Ginecologia i Obstetrícia de l' HUAV que participaran en la selecció de la mostra, així com informar-los en relació a les

característiques de l'estudi i els criteris d'inclusió i exclusió. A continuació, durant el transcurs de la segona fase de l'estudi (selecció de la mostra) els ginecòlegs derivaran als fisioterapeutes A i B totes les pacients que hagin accedit a participar, juntament amb les seves dades i el consentiment informat signat.

A partir d'aquí els fisioterapeutes A i B aniran elaborant un full Excel per a cada una de les participants seleccionades, assignant un número d'identificació per tal que els fisioterapeutes que realitzaran les valoracions no coneguin el grup del qual procedeixen.

Finalitzada la fase de reclutament, els fisioterapeutes A i B efectuaran durant una setmana, segons disponibilitat de les participants, les sessions informatives i de familiarització amb el protocol, a totes elles en grups d'entre 5 - 10 dins de cada un dels dos grups principals. En aquestes sessions també se'ls hi farà entrega del diari menstrual, tant en format paper com en format digital a través del correu perquè el puguin omplir i retornar fàcilment; i els tests d'ovulació, únicament a les participants del grup que no pren ACO.

El diari menstrual serà enviat en dos moments diferents descrits en el mateix document, ja que amb la informació del primer mes ja es podran anar programant les sessions de valoració, i les dades del segon mes enviades posteriorment serviran més aviat com a recomprovació de la regularitat del cicle. A més a més, en el cas del grup exposat, l'enviament de la primera entrega encara cobrarà major importància, donat que serà necessària per conèixer el dia d'ovulació per fixar els tres dies en què hauran d'assistir a les instal·lacions de l'estudi en el segon mes de pre-seguiment. En aquestes tres sessions que es realitzaran de 8 h a 10 h, els infermers A i B realitzaran les extraccions de sang que posteriorment seran enviades al tècnic de laboratori per identificar el dia on la concentració d'E2 és major.

Totes les dades recollides dels diaris menstruals i de les sessions de determinació del pic d'E2 seran gestionades pels fisioterapeutes A i B amb l'objectiu d'obtenir la programació òptima de les dues sessions de seguiment de totes les participants durant el mes de novembre. Així doncs, les sessions de valoració s'aniran programant sobre la marxa a mesura que vagin rebent la informació de cada participant, ja que dependran del dia de la menstruació (poden seleccionar entre el primer o el segon dia de la menstruació,

donat que el nivell d'E2 és mínim en els dos, amb la finalitat d'obtenir la distribució més idònia de les sessions) i el dia en què es produeix el pic d'E2.

La programació de les sessions serà enviada als fisioterapeutes C i D i els infermers C i D, els quals s'ocuparan de realitzar totes les valoracions amb l'ajuda de dos becaris voluntaris de la universitat de Lleida. L'horari disponible per poder efectuar les valoracions serà entre 8 h i 12 h del matí. Tot i així, aquest variarà en funció del nombre de valoracions que hi hagi cada dia. Al final de cada sessió les dades obtingudes seran introduïdes en els fulls Excel pels fisioterapeutes C i D, i les mostres de sang seran transportades al laboratori del IRB pels infermers C i D.

Una vegada obtingudes totes les mostres, el tècnic de laboratori s'encarregarà d'analitzar-les i anotar la concentració sèrica d'E2 de cada una d'elles al document Excel.

Amb totes les dades necessàries del seguiment recollides, es comptarà amb un estadístic per tal de dur a terme l'anàlisi estadístic descriptiu i la inferència estadística, mitjançant el programa SPSS.

Finalment els fisioterapeutes A i B analitzaran els resultats obtinguts per l'estadístic i extrauran les conclusions amb l'objectiu de redactar i publicar l'estudi.

10. PRESSUPOST

Per tal de determinar el pressupost necessari per dur a terme el projecte, a continuació es farà una enumeració dels recursos materials i humans juntament amb el seu cost.

Les instal·lacions on es realitzarà l'estudi no suposaran cap despesa, ja que les sales de valoració són cedides per la Universitat de Lleida i el laboratori pel IRB.

Pel que fa als recursos humans tampoc suposaran cap cost, ja que per formar tot l'equip de professionals es buscaran voluntaris.

RECURSOS HUMANOS

MATERIAL	QUANTITAT	PREU (€/unitat)	PREU TOTAL
Fisioterapeutes	4	-	-
Infermers	4	-	-
Tècnic de laboratori	1	-	-
Estadístic	1	-	-
Becaris universitaris	4	-	-
TOTAL		0 €	

Taula 3. Pressupost recursos humans.

RECURSOS MATERIAIS

MATERIAL	QUANTITAT	PREU (€/unitat)	PREU TOTAL
Equip informàtic	1	350 €	350 €
Clearblue Digital: test ovulació 10 unitats	30	20,76 €	622,8 €
Llitera declinable	2	-	-
Guants de làtex sense pols (100 unitats)	6	7,40 €	44,40 €
Tubs de buit (100 unitats)	6	26,70 €	160,20 €
Portatubs Vacutainer (250 unitats)	3	14,10€	42,3 €
Xeringues (100 unitats)	6	8,25€	49,5 €
Agulles Vacutainer (100 unitats)	6	18,30 €	109,80 €
Torniquet Riester	2	11,50 €	23 €
Alcohol etílic del 70% (1000 ml)	2	2,90 €	5,8 €
Apòsits de cel·lulosa (300 unitats)	2	3,95 €	7,90 €
Gases estèrils (200 unitats)	3	2,15 €	6,45 €
Etiquetes (200 unitats)	3	7,50 €	22,50 €
Kit ELISA d'alta sensibilitat al 17β - E2 (96 pous)	6	364 €	2.184 €
Cinta mètrica	2	2,14 €	4,28 €
Rotllo de <i>tape</i>	2	1,95 €	3,90 €
Myo Trace 400	1	7.900 €	7.900 €

Paquet 500 folis D4	2	3,00 €	6 €
Bolígrafs Bic cristall (20 unitats)	1	5,00	5 €
TOTAL	11.547,87 €		

Taula 4. Pressupost recursos materials.

PRESSUPOST TOTAL	
PRESSUPOSTOS	PREU TOTAL
Recursos humans	0 €
Recursos materials	11.547,87 €
Instal·lacions	0 €
TOTAL	11.547,87 €

Taula 5. Pressupost total.

Així doncs, el pressupost total de l'estudi seria de 11.547,87 €. Per fer front a aquesta xifra i disminuir el cost de l'estudi, se sol·licitaran diferents ajudes, com la que ofereix el Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC) o el Col·legi de Fisioterapeutes, ambdues destinades a la investigació feta per estudiants universitaris.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Wojtys EM, Huston LJ, Lindenfeld TN, Hewett TE, Greenfield ML. Association between the menstrual cycle and anterior cruciate ligament injuries in female athletes. *Am J Sports Med.* 1998;26(5):614–9.
2. Kaeding CC, Léger-St-Jean B, Magnussen RA. Epidemiology and Diagnosis of Anterior Cruciate Ligament Injuries. *Clin Sports Med.* Elsevier Inc; 2017;36(1):1–8.
3. Sutton KM, Bullock JM. Anterior Cruciate Ligament Rupture: Differences Between Males and Females. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013;21(1):41–50.
4. Myklebust G, Engebretsen L, Brækken IH, Skjølberg A, Olsen O-E, Bahr R. Prevention of Anterior Cruciate Ligament Injuries in Female Team Handball Players: A Prospective Intervention Study Over Three Seasons. *Clin J Sport Med.* 2003;13(2):71–8.
5. Adachi N, Nawata K, Maeta M, Kurozawa Y. Relationship of the menstrual cycle phase to anterior cruciate ligament injuries in teenaged female athletes. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2008;128(5):473–8.
6. Wojtys EM, Huston LJ, Boynton MD, Spindler KP, Lindenfeld TN. The effect of the menstrual cycle on anterior cruciate ligament injuries in women as determined by hormone levels. *Am J Sports Med.* 2002;30(2):182–8.
7. Hewett TE, Zazulak BT, Myer GD. Effects of the Menstrual Cycle on Anterior Cruciate Ligament Injury Risk. *Am J Sports Med.* 2007;35(4):659–68.
8. Lee H, Petrofsky JS, Daher N, Berk L, Laymon M, Khowailed IA. Anterior cruciate ligament elasticity and force for flexion during the menstrual cycle. *Med Sci Monit.* 2013;19:1080–8.
9. Lee H, Petrofsky JS, Daher N, Berk L, Laymon M. Differences in anterior cruciate ligament elasticity and force for knee flexion in women: Oral contraceptive users versus non-oral contraceptive users. *Eur J Appl Physiol.* 2014;114(2):285–94.

10. Shultz SJ, Kirk SE, Johnson ML, Sander TC, Perrin DH. Relationship between sex hormones and anterior knee laxity across the menstrual cycle. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(7):1165–74.
11. Khowailed IA, Petrofsky J, Lohman E, Daher N, Mohamed O. 17 β -Estradiol Induced Effects on Anterior Cruciate Ligament Laxness and Neuromuscular Activation Patterns in Female Runners. *J Women's Heal.* 2015;24(8):670–80.
12. Raff H, Levitzky M. Aparato reproductor femenino. En: Molina PE, editor. *Fisiología Médica Un enfoque por aparatos y sistemas.* 1ª ed. México DF: Mc Graw Hill; 2013. p. 695–714.
13. Guyton A, Hall J. Fisiología femenina antes del embarazo y hormonas femeninas. En: Guyton & Hall: *Tratado de fisiología médica.* 12ª ed. Barcelona: Elsevier; 2011. p. 987–1002.
14. Tresguerres J. Fisiología del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. En: Tresguerres J, Castillo C, editors. *Fisiología Humana.* 3ª ed. México DF: Mc Graw Hill; 2005. p. 1007–23.
15. Sweet MG, Schmidt-Dalton TA, Weiss PM, Madsen KP. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Am Fam Physician.* 2012;85(1):35–43.
16. Fraser I, Critchley H, Broder M, Munro M. The FIGO Recommendations on Terminologies and Definitions for Normal and Abnormal Uterine Bleeding. *Semin Reprod Med.* 2011;29(05):383–90.
17. Wira CR, Rodriguez-Garcia M, Patel M V. The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. *Nat Rev Immunol.* Nature Publishing Group; 2015;15(4):217–30.
18. Glasier A. Contraception. In: *Endocrinology: Adult and Pediatric.* 7ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 2297–309.
19. Dhont M. History of oral contraception. *Eur J Contracept Reprod Heal Care.* 2010;15(2):S12–8.

20. Alvergne A, Lummaa V. Does the contraceptive pill alter mate choice in humans? *Trends Ecol Evol.* 2010;25(3):171–9.
21. Cremer M, Phan-Weston S, Jacobs A. Recent Innovations in Oral Contraception. *Semin Reprod Med.* 2010;28(02):140–6.
22. Eyster KM. The Estrogen Receptors: An Overview from Different Perspectives. En: *The Estrogen Receptors: Methods and Protocols.* 1^a ed. Vermillion: Springer; 2016. p. 1–10.
23. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and Actions of Estrogens. *N Engl J Med.* 2002;346(5):340–52.
24. Gaudet HM, Cheng SB, Christensen EM, Filardo EJ. The G-protein coupled estrogen receptor, GPER: The inside and inside-out story. *Mol Cell Endocrinol.* Elsevier Ltd; 2015;418:207–19.
25. Prossnitz ER, Barton M. The G protein-coupled estrogen receptor GPER in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;7(7):715–26.
26. Prossnitz ER, Barton M. Estrogen biology: New insights into GPER function and clinical opportunities. *Mol Cell Endocrinol.* Elsevier Ireland Ltd; 2014;389(1-2):71–83.
27. Liu SH, Al-Shaikh R, Panossian V, Yang RS, Nelson SD, Soleiman N, et al. Primary immunolocalization of estrogen and progesterone target cells in the human anterior cruciate ligament. *J Orthop Res.* 1996;14(4):526–33.
28. Lemoine S, Granier P, Tiffocche C, Rannou-bekono C, Thieulant M, Delamarche P. Estrogen Receptor Alpha mRNA in Human Skeletal Muscles. *Receptor.* 2003;439–44.
29. Wiik A, Ekman M, Johansson O, Jansson E, Esbjörnsson M. Expression of both oestrogen receptor alpha and beta in human skeletal muscle tissue. *Histochem Cell Biol.* 2009;131(2):181–9.
30. Yu WD, Liu SH, Hatch JD, Panossian V, Finerman G a. Effect of estrogen on cellular

- metabolism of the human anterior cruciate ligament. *Clin Orthop Relat Res*. 1999;(366):229–38.
31. Lee CY, Liu X, Smith CL, Zhang X, Hsu HC, Wang DY, et al. The combined regulation of estrogen and cyclic tension on fibroblast biosynthesis derived from anterior cruciate ligament. *Matrix Biol*. 2004;23(5):323–9.
 32. Horak FB. Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls? *Age Ageing*. 2006;35:7–11.
 33. Lephart SM, Fu FH. Proprioception and Neuromuscular Control in Joint Stability. Lephart SM, Fu FH, editors. Human Kinetics; 2000.
 34. Fort A, Rodriguez R. Rol del sistema sensoriomotor en la estabilidad articular durante las actividades deportivas. *Apunt Me Esport*. 2013;48(178):69–76.
 35. Hrysomallis. Balance Ability and Athletic Performance. *Sport Med*. 2011;41(3):221–32.
 36. Martín Nogueras AM. Bases Neurofisiológicas del Equilibrio Postural. 2004;7.
 37. Petrofsky J, Lee H. Greater Reduction of Balance as a Result of Increased Plantar Fascia Elasticity at Ovulation during the Menstrual Cycle. *Tohoku J Exp Med*. 2015;237(3):219–26.
 38. Dedrick GS, Sizer PS, Merkle JN, Hounshell TR, Robert-McComb JJ, Sawyer SF, et al. Effect of sex hormones on neuromuscular control patterns during landing. *J Electromyogr Kinesiol*. 2008;18(1):68–78.
 39. Lee H, Yim J. Increased Postural Sway and Changes in the Neuromuscular Activities of the Ankle Stabilizing Muscles at Ovulation in Healthy Young Women. *Tohoku J Exp Med*. 2016;240(4):287–94.
 40. Vanmeerhaeghe AF, Rodriguez DR, Tutusaus LC, Calafat CB, Riera ML, Vidal AM. Diferencias en la estabilidad postural estática y dinámica según sexo y pierna dominante. *Apunt Med l'Esport*. 2009;44(162):74–81.
 41. Ageberg E. Balance in Single-Limb Stance in Patients With Anterior Cruciate

- Ligament Injury: Relation to Knee Laxity, Proprioception, Muscle Strength, and Subjective Function. *Am J Sports Med.* 2005;33(10):1527–35.
42. Ericksen H, Gribble PA. Sex Differences, Hormone Fluctuations, Ankle Stability, and Dynamic Postural Control. *J Athl Train.* 2012;47(2):143–8.
 43. Doherty C, Delahunt E, Caulfield B, Hertel J, Ryan J, Bleakley C. The Incidence and Prevalence of Ankle Sprain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Epidemiological Studies. *Sport Med.* 2014;44(1):123–40.
 44. Lazcano-ponce E, Fernández E. Estudios de cohorte. Metodología, sesgos y aplicación. *Salud Publica Mex.* 2000;42(3):230–41.
 45. Manterola C. Estudios observacionales. Los diseños utilizados con mayor frecuencia en investigación clínica. *RevMedClinCondes.* 2009;20(4):539–48.
 46. Gallego Gómez AM, Hita Contreras F, Lomas-Vega R, Martínez-Amat A. Estudio comparativo del índice de masa corporal y el equilibrio postural en estudiantes universitarios sanos. *Fisioterapia.* 2011;33(3):93–7.
 47. World Health Organization. Recomendaciones Mundiales sobre Actividad Física para la Salud. Geneva WHO Libr Cat. 2010;(Completo):1–58.
 48. Ma H, Shieh K-J, Lee S. Study of ELISA technique. *Nature.* 2006;4(2):36–7.
 49. Lequin RM. Enzyme Immunoassay (EIA)/Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). *Clin Chem.* 2005 Dec 1;51(12):2415–8.
 50. Enzo Life Science. 17 β -Estradiol high sensitivity ELISA kit [Internet]. 2017 [citat 25 Mar 2017]. p. 2. Disponible en: <http://www.enzolifesciences.com/ADI-900-174/17beta-estradiol-high-sensitivity-elisa-kit/>
 51. Gribble PA, Hertel J, Plisky P. Using the Star Excursion Balance Test to assess dynamic postural-control deficits and outcomes in lower extremity injury: a literature and systematic review. *J Athl Train.* 2012;47(3):339–57.
 52. Shah KC, Peehal JP, Shah A, Crank S, Flora HS. Star excursion balance test for assessment of dynamic instability of the ankle in patients after harvest of a fibular

- free flap: a two-centre study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. British Association of Oral and Maxillofacial Surgeons; 2016;
53. Gribble PA, Kelly SE, Refshauge KM, Hiller CE. Interrater Reliability of the Star Excursion Balance Test. *J Athl Train*. 2013;48(5):621–6.
 54. Olmsted-Kramer LC. Simplifying the Star Excursion Balance Test: Analyses of Subjects With and Without Chronic Ankle Instability. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2006;36:131–7.
 55. Plisky PJ, Gorman PP, Butler RJ, Kiesel KB, Underwood FB, Elkins B. The reliability of an instrumented device for measuring components of the star excursion balance test. *N Am J Sports Phys Ther*. 2009;4(2):92–9.
 56. Plisky PJ, Rauh MJ, Kaminski TW, Underwood FB. Star Excursion Balance Test as a Predictor of Lower Extremity Injury in High School Basketball Players. *J Orthop Sport Phys Ther*. 2006 Dec;36(12):911–9.
 57. Massó N, Rey F, Romero D, Gual G, Costa L. Aplicaciones de la electromiografía de superficie en el deporte. *Apunt Med del esport*. 2010;45(165):127–36.
 58. Noraxon. Myotrace 400 [Internet]. [citat 15 Mar 2017]. p. 2. Disponible en: <https://www.noraxon.com/products/emg-electromyography/myotrace-400/>
 59. Hwang S, Tae K, Sohn R, Kim J, Son J, Kim Y. The Balance Recovery Mechanisms Against Unexpected Forward Perturbation. *Ann Biomed Eng*. 2009;37(8):1629–37.
 60. McColluma LMN and G. The organization of human postural movements:A formal basis and experimental synthesis. *Behav Brain Sci*. 1985;8(1):135–50.
 61. Norris B, Trudelle-Jackson E. Hip- and thigh-muscle activation during the star excursion balance test. *J Sport Rehabil*. 2011;20(4):428–41.
 62. Pozzi F, Moffat M, Gutierrez G. Neuromuscular control during performance of a dynamic balance task in subjects with and without ankle instability. *Int J Sports Phys Ther*. 2015;10(4):520–9.

63. Earl JE, Hertel J. Lower-extremity muscle activation during the star excursion balance tests. *J Sport Rehabil.* 2001;10:93–104.
64. Braun Ferreira LA, Pereira WM, Rossi LP, Kerpers II, Rodrigues de Paula A, Oliveira CS. Analysis of electromyographic activity of ankle muscles on stable and unstable surfaces with eyes open and closed. *J Bodyw Mov Ther.* Elsevier Ltd; 2011;15(4):496–501.
65. Macchi RL. *Introducción a la Estadística en Ciencias de la Salud.* 2a ed. Buenos Aires: Panamericana; 2001. 128 p.
66. Hermens HJ, Freriks B, Merletti R, Stegeman D, Blok J, Rau G, et al. SENIAM. Roessingh Research and Development. 1999.
67. Ness BM, Taylor AL, Haberl MD, Reuteman PF, Borgert AJ. Clinical observation and analysis of movement quality during performance on the star excursion balance test. *Int J Sports Phys Ther.* 2015;10(2):168–77.
68. Watson T, Graning J, McPherson S, Carter E, Edwards J, Melcher I, et al. Dance, balance and core muscle performance measures are improved following a 9-week core stabilization training program among competitive collegiate dancers. *Int J Sports Phys Ther.* 2017;12(1):25–41.
69. Ness BM, Comstock BA, Schweinle WE. Changes in dynamic balance and hip strength after an eight-week conditioning program in NCAA division 1 female soccer (football) athletes. *Int J Sports Phys Ther.* 2016;11(7):1054–64.
70. López PP, Mena CR. Legislación vigente y Ética en Investigación Clínica. 2012;6(2):81–93.
71. Kong H. Declaracion de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2013;1–9.
72. Yesley S, Mischkin B, Alexander D, Beauchamp T, Gray B, Kelty M, et al. Informe Belmont. DHEW Publ. 1978;1:1–11.
73. Catalunya G. Llei orgànica de protecció de dades de caràcter personal. Dep

Justícia. 2011;BOE nº 298:1–27.

74. Stiffler MR, Sanfilippo JL, Brooks MA, Heiderscheit BC. Star Excursion Balance Test Performance Varies by Sport in Healthy Division I Collegiate Athletes. *J Orthop Sport Phys Ther.* 2015;45(10):772–80.

12. ANNEXOS

Annex 1. Dades utilitzades pel càlcul de la mostra amb el programa G*Power 3.1.9.2.

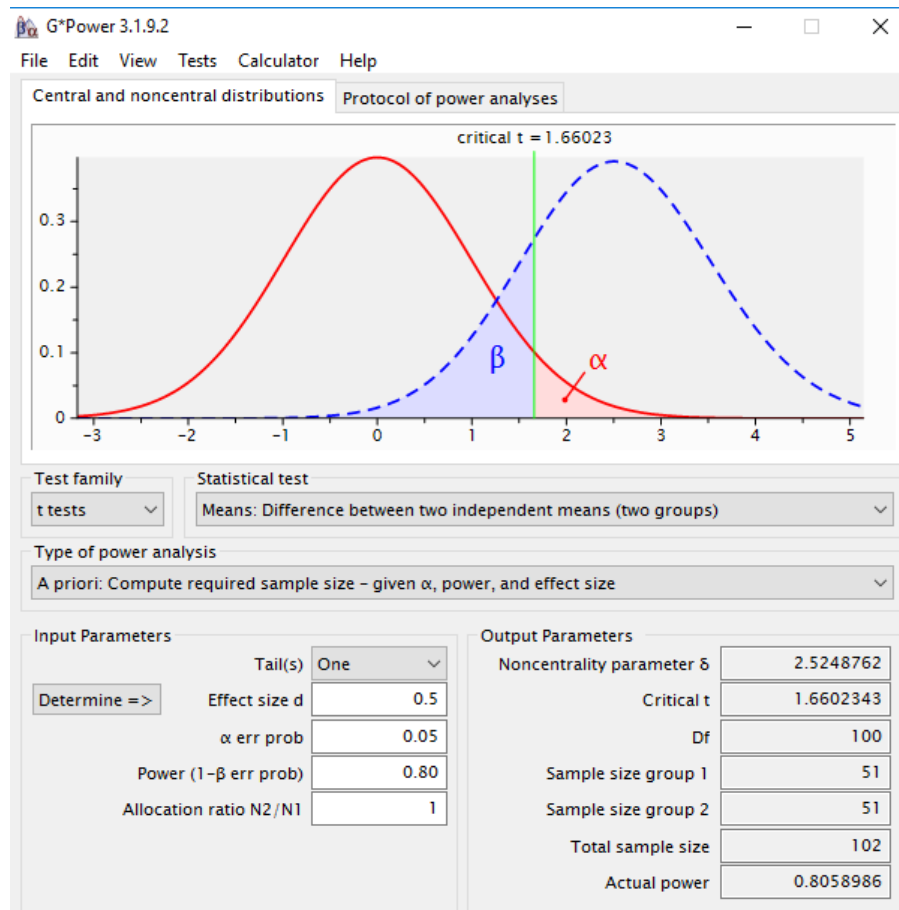


Figura 11. Càlcul de la mostra.

Annex 2. Diari menstrual del pre-seguiment.


Grup exposat:

DIARI MENSTRUAL

Codi d'identificació:

La finalitat d'aquest document és registrar totes les dades relacionades amb el seu cicle menstrual en els dos mesos següents, per així poder determinar la data de les cinc sessions en les quals tindrà que assistir a les instal·lacions de l'estudi. Si té qualsevol dubte durant la realització d'aquest no dubti en posar-se en contacte amb el responsable de la investigació.

Marca la informació següent amb els colors corresponents en el calendari que té a continuació:

 Dies de sagnat

 Dia de l'ovulació

Setembre 2018						
DI	Dt	Dc	Dj	Dv	Ds	Dg
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

Octubre 2018						
DI	Dt	Dc	Dj	Dv	Ds	Dg
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

Novembre 2018						
DI	Dt	Dc	Dj	Dv	Ds	Dg
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30		



Amb l'ajuda del registre fet en el calendari, completi la següent informació:

Primer cicle de control	
Primer dia de la menstruació:	
Dia de l'ovulació:	
Duració del sagnat:	
Duració del cicle menstrual:	

Segon cicle de control	
Primer dia de la menstruació:	
Duració del sagnat:	
Duració del cicle menstrual:	

Una vegada omplertes les dades anteriors, envii aquest document Excel al correu data.obs.2017@gmail.com en dues entregues, seguint les instruccions:

1ª entrega: Quan hagi completat les dades marcades amb color 

2ª entrega: Quan hagi completat les dades marcades amb els colors  i 


Grup no exposat:

DIARI MENSTRUAL

Codi d'identificació:

La finalitat d'aquest document és registrar totes les dades relacionades amb el seu cicle menstrual en els dos mesos següents, per així poder determinar la data de les dues sessions en les quals haurà d'assistir a les instal·lacions de l'estudi. Si té qualsevol dubte durant la realització d'aquest no dubti en posar-se en contacte amb el responsable de la investigació.

Marca la informació següent amb els colors corresponents en el calendari que té a continuació:

 Dies de sagnat

Setembre 2018							Octubre 2018							Novembre 2018						
DI	Dt	Dc	Dj	Dv	Ds	Dg	DI	Dt	Dc	Dj	Dv	Ds	Dg	DI	Dt	Dc	Dj	Dv	Ds	Dg
					1	2	1	2	3	4	5	6	7				1	2	3	4
3	4	5	6	7	8	9	8	9	10	11	12	13	14	5	6	7	8	9	10	11
10	11	12	13	14	15	16	15	16	17	18	19	20	21	12	13	14	15	16	17	18
17	18	19	20	21	22	23	22	23	24	25	26	27	28	19	20	21	22	23	24	25
24	25	26	27	28	29	30	29	30	31					26	27	28	29	30		

Amb l'ajuda del registre fet en el calendari, completi la següent informació:

Primer cicle de control		Segon cicle de control	
Primer dia de la menstruació:		Primer dia de la menstruació:	
Duració del sagnat:		Duració del sagnat:	
Duració del cicle menstrual:		Duració del cicle menstrual:	

Una vegada omplertes les dades anteriors, envïi aquest document Excel al correu data.obs.2017@gmail.com en dues entregues, seguint les instruccions:

1ª entrega: Quan hagi completat les dades marcades amb color 

2ª entrega: Quan hagi completat les dades marcades amb els colors  i 

Annex 3. Document informatiu: Quin dia haig de començar a utilitzar el test d'ovulació?

QUIN DIA HAIG DE COMENÇAR A UTILITZAR EL TEST D'OVULACIÓ?

Utilitza la taula que tens a continuació per conèixer el dia idoni per començar a fer servir el test d'ovulació en funció de la duració del teu cicle menstrual. En cas de que la duració del teu cicle oscil·li entre dos xifres, empra la duració del cicle menor.

DURACIÓ DEL CICLE MENSTRUAL	INICI D'UTILITZACIÓ DEL TEST	Exemple:																																																	
21 o 22 dies	5è dia	<table><tr><th colspan="7">August 2017</th></tr><tr><th>SUN</th><th>MON</th><th>TUE</th><th>WED</th><th>THU</th><th>FRI</th><th>SAT</th></tr><tr><td></td><td></td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr><tr><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td>13</td><td>14</td><td>15</td><td>16</td><td>17</td><td>18</td><td>19</td></tr><tr><td>20</td><td>21</td><td>22</td><td>23</td><td>24</td><td>25</td><td>26</td></tr><tr><td>27</td><td>28</td><td>29</td><td>30</td><td>31</td><td></td><td></td></tr></table> <p>Tinc calculat que el meu cicle dura 27 dies. Si el dia 4 d'agost m'arriba la menstruació, el dia 15 hauré de començar a utilitzar el test (el 11è del cicle) cada dia fins que doni positiu.</p> <p>* Si el meu cicle oscil·lés entre 26 i 27 dies depenent del mes, començaria el 14 d'agost, és a dir, el 10è dia del cicle, ja que és el que correspon a una duració del cicle menor (26 dies = 10è dia).</p>	August 2017							SUN	MON	TUE	WED	THU	FRI	SAT			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31		
August 2017																																																			
SUN	MON		TUE	WED	THU	FRI	SAT																																												
			1	2	3	4	5																																												
6	7		8	9	10	11	12																																												
13	14		15	16	17	18	19																																												
20	21		22	23	24	25	26																																												
27	28		29	30	31																																														
23 dies	6è dia																																																		
24 dies	7è dia																																																		
25 dies	8è dia																																																		
26 dies	9è dia																																																		
27 dies	10è dia																																																		
28 dies	11è dia																																																		
29 dies	12è dia																																																		
30 dies	13è dia																																																		
31 dies	14è dia																																																		
32 dies	15è dia																																																		
33 dies	16è dia																																																		
34 dies	17è dia																																																		
35 dies	18è dia																																																		

Annex 4. Full de recollida de dades valoracions

FULL DE RECOLLIDA DE DADES

Codi d'identificació:.....

Edat:	Alçada (m):
Pes (kg):	IMC:
Duració del cicle menstrual:	Duració del sagnat:
Practica algun modalitat esportiva?	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Quina?	Amb quina freqüència?

VALORACIÓ STAR EXCURSION BALANCE TEST:

Cama dominant (entesa com aquella amb la qual xutaries una pilota): D ☐ E ☐

Longitud cama dominant:cm

Longitud cama no dominant:cm

Valoració I

Intent	Cama dominant			Cama no dominant		
	ANT	PM	PL	ANT	PM	PL
Nº 1	cm	cm	cm	cm	cm	cm
Nº 2	cm	cm	cm	cm	cm	cm
Nº 3	cm	cm	cm	cm	cm	cm

Valoració II

Intent	Cama dominant			Cama no dominant		
	ANT	PM	PL	ANT	PM	PL
Nº 1	cm	cm	cm	cm	cm	cm
Nº 2	cm	cm	cm	cm	cm	cm
Nº 3	cm	cm	cm	cm	cm	cm

(La resta de dades seran recollides directament en el full Excel de cada participant)

Annex 5. Consentiment informat

Grup exposat:

DOCUMENT DE CONSENTIMENT INFORMAT

Estudi observacional

Títol de l'estudi:	Efecte del pic d'estradiol previ a l'ovulació en l'equilibri dinàmic i el control neuromuscular en dones adultes joves: Estudi de cohorts.
Investigador Responsable:	Abel Balcells Vilanova
Lloc de realització de l'estudi:	Facultat d'Infermeria i Fisioteràpia de la Universitat de Lleida. Lleida

Ha estat convidada a participar en aquest estudi, ja que compleix amb els criteris d'inclusió i exclusió establerts principalment segons: gènere, edat, estat físic, localització, historial clínic i menstrual.

Llegeixi atentament la informació que trobarà a continuació per tal de decidir si vol participar o no, en l'estudi observacional. Prenguis el temps que necessiti, i en cas de dubte faci totes les preguntes que desitgi al personal encarregat de l'estudi. Finalment si decideix prendre part de l'estudi ompli les dades del consentiment informat situades al final del document i se li farà entrega d'una còpia d'aquest.

OBJECTIUS DE LA INVESTIGACIÓ

El propòsit d'aquest estudi és observar si existeix una relació entre els nivells d'hormones sexuals (estrògens), i l'equilibri i l'activació de la musculatura per mantenir aquest, donat que en anteriors estudis s'ha pogut evidenciar que les dones pateixen més lesions lligamentoses en el moment del cicle menstrual on els estrògens assoleixen valors màxims. D'aquesta manera es vol estudiar l'equilibri dinàmic a través d'un test funcional i el control neuromuscular amb electromiografia, en dos moments específics del cicle, en la menstruació i just abans de l'ovulació.

S'espera la participació de 120 dones en l'estudi.

PROCEDIMENTS DE LA INVESTIGACIÓ

L'estudi s'iniciarà a través d'una sessió de familiarització entre l'1 - 4 de setembre (a concretar segons disponibilitat) on se li explicarà i ensenyarà totes les instal·lacions i els procediments que s'efectuaran durant l'estudi. Els dos mesos següents estaran destinats a fer un pre-seguiment del seu cicle menstrual per poder determinar més concretament els dos dies en que s'hauran de realitzar les sessions de valoració. Durant el primer d'aquest mesos no caldrà que assisteixi a les instal·lacions, ja que serà vostè mateixa la que s'encarregarà d'anotar les característiques del seu cicle en un diari menstrual que se li entregarà. En el segon, continuarà omplint el diari però a més a més, haurà d'assistir tres dies presencials, a determinar segons el seu cicle, per efectuar únicament una extracció de sang per dia. Finalment el mes següent, a partir de tota la informació recopilada, se la citarà dos dies per realitzar les dues sessions de valoració entre les 8 i les 12 del matí.

En les dues sessions de valoració es duran a terme tres procediments:

- Una extracció de sang, per mesurar la concentració d'estrògens.
- Un test funcional per mesurar l'equilibri dinàmic, que consisteix en mantenir el control de la postura amb una sola cama mentre amb l'altra s'intenta arribar el més lluny possible en diverses direccions.
- Una EMG de quatre músculs de la cama durant el test funcional, per analitzar la seva activitat al mantenir l'equilibri.

La durada de l'estudi serà de 19 mesos, des del setembre del 2017 fins al març del 2019, tot i així la seva participació se centrarà en 3 mesos aproximadament ubicats entre principis de setembre i mitjans de desembre, en els quals només en els dos últims hi haurà cites presencials en funció del cicle menstrual, a banda de la reunió inicial a primers de setembre. De manera resumida la seva participació es basarà en:

- Una reunió de familiarització (primers de setembre).
- Dos mesos d'auto seguiment del seu cicle (setembre/octubre/novembre).
- Tres sessions presencials de pre-seguiment (octubre/novembre).
- Dues sessions de valoració (novembre/desembre).

Les mostres obtingudes seran usades únicament per al propòsit d'aquest estudi.

BENEFICIS I RISCOS

Vostè no es beneficiarà per participar en aquesta recerca mèdica. No obstant, la informació que s'obtindrà serà d'utilitat per conèixer més sobre l'efecte dels estrògens en els teixits musculoesquelètics, i la seva implicació en les lesions en el sexe femení.

Pel que fa als riscos d'aquesta investigació seran mínims, ja que només hi seran presents aquells associats amb l'extracció de sang, és a dir, sagnat, sensació de mareig, desmai, hematoma o infecció.

CONFIDENCIALITAT DE LA INFORMACIÓ

El protocol serà enviat al CEIC de l'HUAV per tal d'obtenir la seva aprovació. D'aquesta manera l'estudi haurà de complir amb els requisits ètics necessaris, inclosos en el codi de Nuremberg i la Declaració de Hèlsinki, així com en l'Informe de Belmont on es troben els tres principis ètics fonamentals a tenir en compte en la investigació amb humans: respecte a les persones, beneficència i justícia.

La informació obtinguda es tractarà i emmagatzemarà de manera confidencial d'acord amb la Llei Orgànica de Protecció de Dades de Caràcter Personal 15/1999. És possible que els resultats obtinguts siguin presentats en revistes i conferències, no obstant, el seu nom no serà conegut.

VOLUNTARIETAT

La seva participació en aquesta recerca és completament voluntària. Vostè té el dret a no acceptar participar o a retirar el seu consentiment, abandonant aquesta recerca al moment que ho estimi convenient. Si vostè retira el seu consentiment, les seves mostres seran eliminades i la informació obtinguda no serà utilitzada.

Finalment, si té preguntes sobre aquesta recerca pot contactar amb l'Abel Balcells, investigador responsable de l'estudi, al telèfon 639 90 30 19.

DECLARACIÓ DEL CONSENTIMENT INFORMAT

Jo, declaro que:

- Estic d'acord en participar en l'estudi, i signo aquest document voluntàriament, sense ser forçada a fer-ho.
- Se m'ha explicat el propòsit d'aquesta recerca, els procediments, els riscos, els beneficis i els drets que m'assisteixen i la possibilitat de retirar-me d'ella al moment que ho desitgi.
- Se'm comunicarà de tota nova informació que sorgeixi durant l'estudi que pugui tenir importància directa per a la meva participació.

- Autoritzo a l'investigador responsable i els seus col·laboradors a accedir i usar les dades contingudes en la meva fitxa clínica per als propòsits d'aquesta recerca.

FIRMES

Responsable de la investigació:

NIF:

Participant:

NIF:

Signatura

Signatura

Data:

Data:

Revoco el consentiment informat atorgat el dia _____, donat que desitjo deixar de participar en l'estudi.

FIRMES

Responsable de la investigació:

NIF:

Participant:

NIF:

Signatura

Signatura

Data:

Data:

**CONSENTIMENT PER PARTICIPAR EN L'ESTUDI
OBSERVACIONAL Desembre 2017.**

Grup no exposat:

DOCUMENT DE CONSENTIMENT INFORMAT

Estudi observacional

Títol de l'estudi:	Efecte del pic d'estradiol previ a l'ovulació en l'equilibri dinàmic i el control neuromuscular en dones adultes joves: Estudi de cohorts.
Investigador Responsable:	Abel Balcells Vilanova
Lloc de realització de l'estudi:	Facultat d'Infermeria i Fisioteràpia de la Universitat de Lleida. Lleida

Ha estat convidada a participar en aquest estudi, ja que compleix amb els criteris d'inclusió i exclusió establerts principalment segons: gènere, edat, estat físic, localització, historial clínic i menstrual.

Llegeixi atentament la informació que trobarà a continuació per tal de decidir si vol participar o no, en l'estudi observacional. Prenguis el temps que necessiti, i en cas de dubte faci totes les preguntes que desitgi al personal encarregat de l'estudi. Finalment si decideix prendre part de l'estudi ompli les dades del consentiment informat situades al final del document i se li farà entrega d'una còpia d'aquest.

OBJECTIUS DE LA INVESTIGACIÓ

El propòsit d'aquest estudi és observar si existeix una relació entre els nivells d'hormones sexuals (estrògens), i l'equilibri i l'activació de la musculatura per mantenir aquest, donat que en anteriors estudis s'ha pogut evidència que les dones pateixen més lesions lligamentoses en el moment del cicle menstrual on els estrògens assoleixen valors màxims. D'aquesta manera es vol estudiar l'equilibri dinàmic a través d'un test funcional i el control neuromuscular amb electromiografia, en dos moments específics del cicle, en la menstruació i just abans de l'ovulació.

S'espera la participació de 120 dones en l'estudi.

PROCEDIMENTS DE LA INVESTIGACIÓ

L'estudi s'iniciarà a través d'una sessió de familiarització entre l'1-4 de setembre (a concretar segons disponibilitat) on se li explicarà i ensenyarà tots les instal·lacions i els procediments que

s'efectuaran durant l'estudi. Els dos mesos següents estaran destinats a fer-se un pre-seguiment del seu cicle menstrual per poder determinar més concretament els dies en que s'hauran de realitzar les sessions de valoració. Finalment en el tercer mes coincidint amb els dos dies programats amb anterioritat es realitzaran les dues sessions de valoració entre les 8 i les 12 del matí.

En les dues sessions de valoració es duran a terme tres procediments:

- Una extracció de sang, per mesurar la concentració d'estrògens.
- Un test funcional per mesurar l'equilibri dinàmic, que consisteix mantenir el control de la postura amb una sola cama mentre amb l'altra s'intenta arribar el més lluny possible en diverses direccions.
- Una EMG de quatre músculs de la cama durant el test funcional, per analitzar la seva activitat al mantenir l'equilibri.

La durada de l'estudi serà de 19 mesos, des de el setembre del 2017 fins al març del 2019, tot i així la seva participació es centrarà en 3 mesos aproximadament, ubicats entre principis de setembre i mitjans de desembre, en els quals només en els dos últims hi haurà cites presencials en funció del cicle menstrual, a banda de la reunió inicial a primers de setembre. De manera resumida la seva participació es basarà en:

- Una reunió de familiarització (primers de setembre).
- Dos mesos d' auto seguiment del seu cicle (setembre/octubre/novembre).
- Dues sessions de valoració (novembre/desembre).

Les mostres obtingudes seran usades únicament per al propòsit d'aquest estudi.

BENEFICIS I RISCOS

Vostè no es beneficiarà per participar en aquesta recerca mèdica. No obstant, la informació que s'obtindrà serà d'utilitat per conèixer més sobre l'efecte dels estrògens en els teixits musculoesquelètics, i la seva implicació en les lesions en el sexe femení.

Pel que fa als riscos d'aquesta investigació seran mínims, ja que només hi seran presents aquells associats amb l'extracció de sang, és a dir, sagnat, sensació de mareig, desmai, hematoma o infecció.

CONFIDENCIALITAT DE LA INFORMACIÓ

El protocol serà enviat al CEIC de l'HUAV per tal d'obtenir la seva aprovació. D'aquesta manera l'estudi haurà de complir amb els requisits ètics necessaris, inclosos en el codi de Nuremberg i

la Declaració de Hèlsinki, així com en l'Informe de Belmont on es troben els tres principis ètics fonamentals a tenir en compte en la investigació amb humans: respecte a les persones, beneficència i justícia(70–72)(70–72).

La informació obtinguda es tractarà i emmagatzemarà de manera confidencial d'acord amb la Llei Orgànica de Protecció de Dades de Caràcter Personal 15/1999. És possible que els resultats obtinguts siguin presentats en revistes i conferències, no obstant, el seu nom no serà conegut.

VOLUNTARIETAT

La seva participació en aquesta recerca és completament voluntària. Vostè té el dret a no acceptar participar o a retirar el seu consentiment, abandonant aquesta recerca al moment que ho estimi convenient. Si vostè retira el seu consentiment, les seves mostres seran eliminades i la informació obtinguda no serà utilitzada.

Finalment, si té preguntes sobre aquesta recerca pot contactar amb l' Abel Balcells, Investigador responsable de l'estudi, al telèfon 639 90 30 19.

DECLARACIÓ DEL CONSENTIMENT INFORMAT

Jo, declaro que:

- Estic d'acord en participar en l'estudi, i signo aquest document voluntàriament, sense ser forçada a fer-ho.
- Se m'ha explicat el propòsit d'aquesta recerca, els procediments, els riscos, els beneficis i els drets que m'assisteixen i la possibilitat de retirar-me d'ella al moment que ho desitgi.
- Se'm comunicarà de tota nova informació que sorgeixi durant l'estudi que pugui tenir importància directa per a la meva participació.
- Autoritzo a l'investigador responsable i els seus col·laboradors a accedir i usar les dades contingudes en la meva fitxa clínica per als propòsits d'aquesta recerca.

FIRMES

Responsable de la investigació:

NIF:

Signatura

Data:

Participant:

NIF:

Signatura

Data:

Revoco el consentiment informat atorgat el dia _____ , donat que desitjo deixar de participar en l'estudi.

FIRMES

Responsable de la investigació:

NIF:

Participant:

NIF:

Signatura

Signatura

Data:

Data:

**CONSENTIMENT PER PARTICIPAR EN L'ESTUDI
OBSERVACIONAL Desembre 2017**

